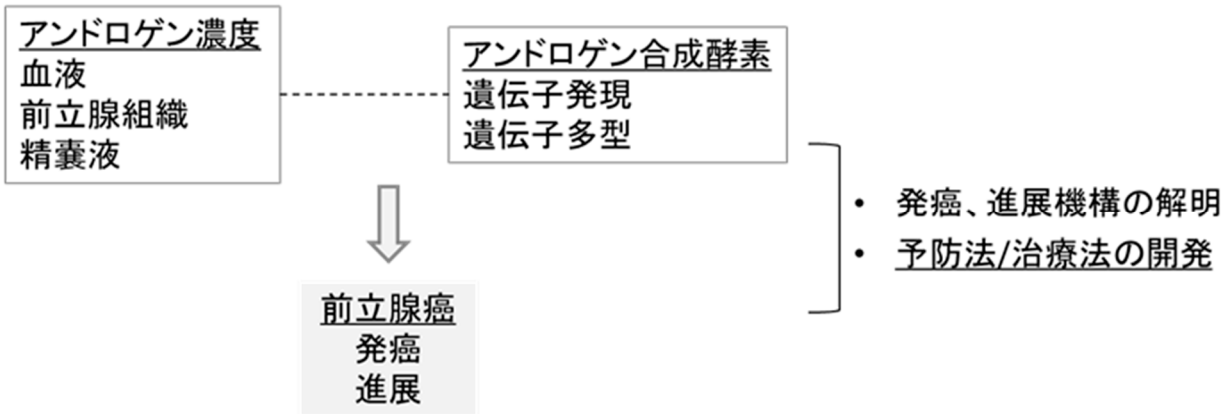
50　前立腺癌での新規アンドロゲンと代謝遺伝子の統合解析	塩田　真己

【目的】前立腺癌は、その発生臓器である前立腺と同様アンドロゲンに依存性を有するといった特徴があり、前立腺癌の発癌過程において、アンドロゲンが重要な役割を果たしていると考えられている。前立腺癌とアンドロゲンの関係について、血液中での古典的アンドロゲンについて多くの研究が行われてきたが、相反する報告が多く統一した見解は得られていない。前立腺や前立腺癌は血液中のアンドロゲンを細胞内に取りこみ、細胞内でより活性の高いアンドロゲンに変換することで必要なアンドロゲンを得ており、前立腺癌とアンドロゲン環境の関係についての研究では、前立腺組織や腫瘍組織でのアンドロゲン濃度の解析が重要と考えられる。近年、新規アンドロゲンである 11-酸化アンドロゲンがヒトにおいても重要なはたらきを有していることが注目されている。11-酸化アンドロゲンは、下図のような合成経路を経て前立腺組織内で合成されると考えられている。そのため、前立腺癌の発癌や進展において、11-酸化アンドロゲンが重要ははたらきを果たしている可能性が示唆されるが、これまでほとんど解析されていない。また、11-酸化アンドロゲン濃度とアンドロゲン代謝に関する遺伝子発現や遺伝子多型との関連についても解析されていない。そこで、我々は、血中、前立腺および精嚢液での 11-酸化アンドロゲンを含むアンドロゲンの濃度を解析し、前立腺組織でのアンドロゲン代謝に関する遺伝子発現とゲノム DNA を用いてアンドロゲン代謝に関する遺伝子多型を解析することで、前立腺癌の癌化や進展におけるアンドロゲンとアンドロゲン代謝遺伝子の意義を統合的に明らかにすることを目的に本研究を行う。

【方法】前立腺癌に対して前立腺全摘除術を施行した症例および対象群として前立腺癌以外の疾患で前立腺を含む摘出手術を施行した症例から精嚢液を採取し、ELISA 法にてテストステロン濃度を測定した。前立腺癌および前立腺癌以外の疾患、T 病期、グリソングループ分類により、精嚢液テストステロン値の差について Wilcoxon's rank sum 検定で検討した。

【結果】前立腺癌 149 症例、前立腺癌以外の疾患 26 症例で検討を行った。前立腺癌症例（中央値 1.94 ng/ml）では前立腺癌以外の疾患（中央値 1.45 ng/ml）に比べ、精嚢液テストステロン値が有意に高値であった（p=0.001）。しかし、T 病期やグリソングループ分類による精嚢液テストステロン値の差は認めなかった。

研究の全体像



50. 前立腺癌での新規アンドロゲンと代謝遺伝子の統合解析

塩田　真己

九州大学病院 泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科

Key words：前立腺癌，11-酸化アンドロゲン，アンドロゲン合成

緒　言

前立腺癌は、その発生臓器である前立腺と同様アンドロゲンに依存性を有するといった特徴があり、前立腺癌の発癌過程において、アンドロゲンが重要な役割を果たしていると考えられている。本来、アンドロゲンは発癌を抑制する作用があると考えられているが、発癌の過程で、癌を抑制するはたらきから癌を促進するはたらきに変化することが示唆されている。また、前立腺癌治療としてアンドロゲン産生を抑制し、アンドロゲン受容体の活性を抑制するホルモン療法が有効で広く行われており、前立腺癌の進展においても、アンドロゲンが重要な役割を果たしていると考えられる。そのため、前立腺癌とアンドロゲンの関係について、血液中での古典的アンドロゲンについて多くの研究が行われてきたが、相反する報告が多く統一した見解は得られていない。

前立腺や前立腺癌は血液中のアンドロゲンを細胞内に取りこみ、細胞内でより活性の高いアンドロゲンに変換することで、必要なアンドロゲンを得ており、血液中のアンドロゲン環境は、必ずしも組織中のアンドロゲン環境を反映してないと考えられる。したがって、前立腺癌とアンドロゲン環境の関係についての研究では、前立腺組織や腫瘍組織でのアンドロゲン濃度の解析が重要と考えらえる。

近年、新規アンドロゲンである 11-酸化アンドロゲンがヒトにおいても重要なはたらきを有していることが注目されている［1］。11-酸化アンドロゲンのうち、活性を有する 11-ketotestosterone（11-KT）および 11-ketodihydrotestosterone（11-KDHT）は、古典的アンドロゲンである testosterone（T）および dihydrotestosterone（DHT）と同程度の活性を有することが示されている。最近、去勢抵抗性前立腺癌患者における血液中 11-酸化アンドロゲンレベルは、血液中テストステロンよりも高いことが報告され、11-酸化アンドロゲンが前立腺癌のホルモン療法抵抗性において重要なはたらきをしていることが示唆されている［2］。そのため、前立腺癌の発癌や進展においても、11-酸化アンドロゲンが重要なはたらきを果たしている可能性が示唆されるが、これまでほとんど解析されていない。また、11-酸化アンドロゲン濃度とアンドロゲン代謝に関する遺伝子発現や遺伝子多型との関連についても解析されていない。そこで、我々は、血中、前立腺および精嚢液での 11-酸化アンドロゲンを含むアンドロゲンの濃度を解析し、前立腺組織でのアンドロゲン代謝に関する遺伝子発現とゲノム DNA を用いてアンドロゲン代謝に関する遺伝子多型を解析することで、前立腺癌の癌化や進展におけるアンドロゲンとアンドロゲン代謝遺伝子の意義を統合的に明らかにすることを目的に本研究を開始した［3］。

方　法

1. 前立腺癌と前立腺癌以外の疾患における精嚢液テストステロン値

前立腺癌に対して前立腺全摘除術を施行した症例および対象群として前立腺癌以外の疾患で前立腺を含む摘出手術を施行した症例から精嚢液を採取し、ELISA 法にてテストステロン濃度を測定した。前立腺癌および前立腺癌以外の疾患、T 病期、グリソングループ分類により、精嚢液テストステロン値の差について Wilcoxon's rank sum 検定で検討した。

2. 前立腺組織における 11-酸化アンドロゲンを含むアンドロゲンと代謝遺伝子の統合解析

前立腺癌に対して前立腺全摘除術を施行する症例（200 症例予定）および対象群として前立腺癌以外の疾患で前立腺を含む摘出手術を施行する症例に対して、文書を用いた説明を行い同意が得られた場合、血液および前立腺全摘除術の際に前立腺組織および精嚢液を採取した。

結　果

1. 前立腺癌と前立腺癌以外の疾患における精嚢液テストステロン値

前立腺癌 149 症例、前立腺癌以外の疾患 26 症例で検討を行った。前立腺癌症例（中央値 1.94 ng/ml）では前立腺癌以外の疾患（中央値 1.45 ng/ml）に比べ、精嚢液テストステロン値が有意に高値であった（p=0.001）（図 1）。

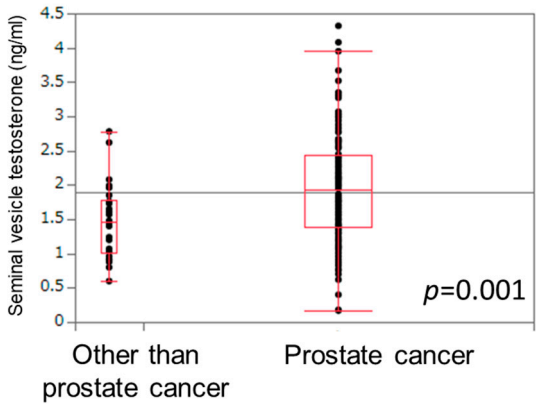


図 1. 前立腺癌症例と前立腺癌以外の疾患における精嚢液テストステロン値
前立腺癌症例と前立腺癌以外の疾患別の精嚢液テストステロン値を箱ひげ図で示す。
P=0.001、Wilcoxon's rank sum 検定。

しかし、T 病期やグリソングループ分類による精嚢液テストステロン値の差は認めなかった（図 2）。

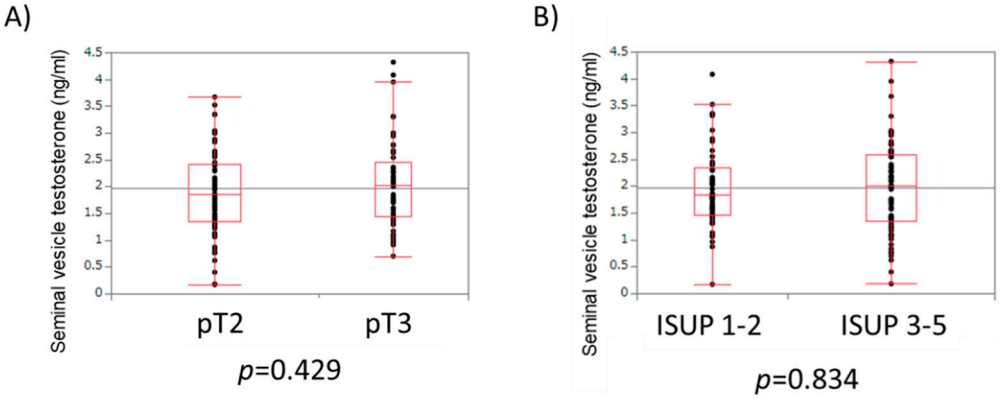


図 2. T 病期およびグリソングループ分類別の精嚢液テストステロン値
A) T 病期別（pT2 vs pT3）の精嚢液テストステロン値を箱ひげ図で示す。P=0.429、Wilcoxon's rank sum 検定。
B) グリソングループ分類別（ISUP 1-2 vs ISUP 3-5）の精嚢液テストステロン値を箱ひげ図で示す。P=0.834、Wilcoxon's rank sum 検定。

2. 前立腺組織における 11-酸化アンドロゲンを含むアンドロゲンと代謝遺伝子の統合解析

現時点で、対象群を含む 100 以上の症例から同意取得の上、血液、前立腺組織、精嚢液を採取した。

考　察

精嚢液テストステロン値の研究により、前立腺癌患者では精嚢液テストステロン値が、前立腺癌以外の疾患の患者よりも高値であり、前立腺局所のアンドロゲン環境が前立腺癌の発癌に重要であることが示唆された。今後、前立腺組織における 11-酸化アンドロゲンを含むアンドロゲンと代謝遺伝子の統合解析として、さらなる症例集積を行うと同時に、血液サンプルから血清を採取、前立腺組織はホモジネート後、LC/MS/MS を用いて、アンドロゲン濃度（A4、T、DHT、11OHA4、11OHT、11KA4、11KT、11KDHT）を測定する。また、前立腺組織から mRNA を抽出し、アンドロゲン代謝に関する遺伝子発現について、リアルタイム PCR 法を用いて測定する。さらに、血液サンプルから血球由来の DNA を採取し、アンドロゲン代謝に関する遺伝子多型について、PCR 法を用いて解析する。その後、(i) 血中および組織中、精嚢液中でのアンドロゲン濃度の相関について、（ii）前立腺癌の進行度ならびに悪性度、予後と血中および組織中、精嚢液中でのアンドロゲン濃度の違いについて、（iii）アンドロゲン代謝に関する遺伝子発現や遺伝子多型と血中および組織中、精嚢液中でのアンドロゲン濃度との関連について統計学的に解析を行う。

図 3 のように、本研究によって、前立腺癌の発癌および進展におけるアンドロゲンの意義が明らかになると期待される。とりわけ、本研究ではこれまでほとんど報告がされていない新規アンドロゲンである 11-酸化アンドロゲンについて解析することで新たな知見が得られる。また、アンドロゲン代謝に関する遺伝子発現や遺伝子多型とアンドロゲン濃度の関連についても統合的に解析することで、治療標的となる遺伝子の同定や治療対象の同定に役立つと考えられる。

その結果、前立腺癌の発癌予防のための予防法および前立腺癌治療法の開発につながると期待される。例えば、本研究の結果、11-酸化アンドロゲンが発癌や前立腺癌の進展に関与していることが示唆されれば、11-酸化アンドロゲンの合成酵素に対する阻害剤の開発により、前立腺癌の発癌予防および治療薬の開発につながると期待される。さらに、11-酸化アンドロゲン濃度と相関する遺伝子多型を同定することで、11-酸化アンドロゲンの合成酵素に対する阻害剤の効果が期待できる対象を特定出来る可能性がある。

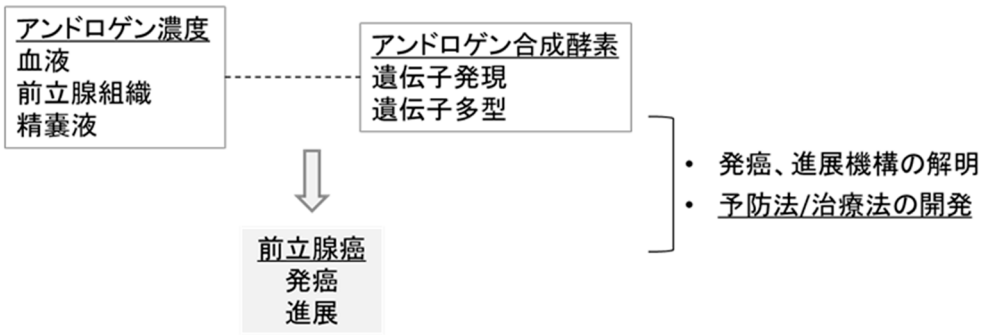


図 3. 研究の全体像

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、九州大学病院泌尿器・前立腺・腎臓・副腎外科の塚原茂大医員、柏木英志講師と九州大学病院検査部の瀬戸山大樹助教である。

文　献

1) Shiota M, Endo S, Blas L, Fujimoto N, Eto M. Steroidogenesis in castration-resistant prostate cancer. Urol Oncol. 2023 May;41(5):240-251. doi: 10.1016/j.urolonc.2022.10.018. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36376200.

2) Snaterse G, van Dessel LF, van Riet J, Taylor AE, van der Vlugt-Daane M, Hamberg P, de Wit R, Visser JA, Arlt W, Lolkema MP, Hofland J. 11-Ketotestosterone is the predominant active androgen in prostate cancer patients after castration. JCI Insight. 2021 Jun 8;6(11):e148507. doi: 10.1172/jci.insight.148507. PMID: 33974560; PMCID: PMC8262344.

3) Kashiwagi E, Shiota M, Inokuchi J, Tsukahara S, Imada K, Monji K, Goto S, Matsumoto T, Eto M. Comparison of Testosterone Level of Seminal Vesicle Fluid in Patients With Prostate Cancer Versus Other Malignancies. Anticancer Res. 2023 Sep;43(9):4249-4254. doi: 10.21873/anticanres.16618. PMID: 37648320.