

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻 病態修復医学講座	氏 名	堀 靖英
主論文の題名			
Naftopidil, a Selective α_1-Adrenoceptor Antagonist, Suppresses Human Prostate Tumor Growth by Altering Interactions between Tumor Cells and Stroma			
主論文の要旨			
<p>生体内の腫瘍は、癌細胞以外に、様々な種類の間質細胞から構成されている。これは前立腺癌においても同様であり、サイトカインなどのメディエーターを介した癌-間質の相互作用が、前立腺癌の増殖に重要な役割を果たすと考えられている。</p> <p>アドレナリンα_1受容体遮断薬(α_1遮断薬)は、前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する治療薬である。近年、α_1遮断薬による前立腺癌細胞のアポトーシス誘導や、細胞周期停止が報告され、また、コホート研究においても、前立腺肥大症患者でα_1遮断薬内服により、前立腺癌の発症が抑えられることが示されている。しかし、癌細胞周囲を構成する間質細胞に対するα_1遮断薬による作用は未だに明らかにされていない。本検討では、前立腺腫瘍における間質細胞の働きに着目し、前立腺間質細胞と前立腺癌細胞を組み合わせ、サブタイプ選択性α_1遮断薬(α_1d選択的遮断薬:ナフトピジル、α_1a及びα_1d選択的遮断薬:タムスロシン、α_1a選択的遮断薬:シロドシン)の前立腺腫瘍に対する影響を評価した。</p> <p>本検討には、アンドロゲン感受性の異なる3種類のヒト前立腺癌細胞(LNCaPとその亜株:アンドロゲン低感受性のE9、及びアンドロゲン不応性のAIDL)と、市販されているヒト前立腺間質細胞(PrSC)を利用した。アンドロゲン低感受性E9細胞はアンドロゲン感受性LNCaP細胞を限外希釈し、単離した。アンドロゲン不応性AIDL細胞は、LNCaP細胞を血清中に含有されるホルモンを除去した環境で培養する事で樹立した。まず、腫瘍形成試験として、雄性ヌードマウスの腎被膜下に腫瘍片を移植する方法を採用し、各α_1遮断薬を10 mg/Kg/Dayの濃度で28日間連続投与することで、腫瘍の増大に対する薬剤の作用を観察した。次に、癌細胞、及び間質細胞に対する各α_1遮断薬の増殖抑制作用について検討した。</p> <p>3種類の前立腺癌細胞は全てアンドロゲン受容体を発現していた。一方、癌細胞におけるα_1受容体サブタイプ(α_1A、α_1B、及びα_1D)の発現パターンは各細胞で異なっていた。PrSCは、アンドロゲン受容体を発現せず、間質細胞の分化マーカー発現の解析から、線維芽細胞に近い性質を有すると考えられた。腫瘍形成試験において、癌細胞単独の場合は形成された腫瘍重量に差は認められなかったが、PrSCの存在下で腫瘍増大が促進されることが示され、LNCaP+PrSCと比較してE9+PrSCで有意差ある腫瘍重量の増加が認められた。ナフトピジルの投薬により、E9+PrSC腫瘍の重量が抑制された。</p> <p>細胞増殖試験では、ナフトピジルとシロドシンで細胞増殖抑制作用が確認され、特にナフトピジルでは、前立腺癌細胞と比較して、PrSCでより強い細胞増殖の抑制が観察された。各癌細胞における増殖抑制の程度に大差がないことから、これらのα_1遮断薬による細胞増殖抑制メ</p>			

カニズムは、 $\alpha 1$ 受容体シグナルや、癌細胞が有するアンドロゲン受容体シグナルに依存しないと考えられた。

フローサイトメトリーを用いた検討から、ナフトピジルが前立腺癌細胞、PrSC双方に細胞周期停止を引き起こすことが示された。また、前立腺癌において腫瘍増大に重要な役割を果たすと考えられているインターロイキン6 (IL-6) に関して、ナフトピジルによる細胞増殖の抑制に伴い、PrSCからのIL-6タンパク量が著しく減少することが確認された。一方で、シロドシンでは間質細胞に対する強い増殖抑制は確認されず、前立腺癌細胞においてのみ弱い早期アポトーシス誘導が確認されるに留まった。タムスロシンでは細胞増殖抑制作用は認められなかった。

本検討の結果から、ナフトピジルが間質細胞の細胞増殖に対する強い抑制作用を有することが明らかとなった。さらに、この間質細胞増殖抑制作用により、間質細胞からの増殖因子を減少させる事が示された。以上より、ナフトピジルの内服は、ヒト前立腺腫瘍における癌-間質相互作用を変化させ、前立腺腫瘍の増大を抑制する可能性が示唆された。さらに、この増殖抑制作用は、癌細胞におけるアンドロゲン受容体シグナルや、 $\alpha 1$ 受容体サブタイプの発現パターンに依存せず認められることから、様々な種類の癌細胞でも発揮される可能性があると考えられた。