

【別紙 1】

論文の要旨

前立腺癌におけるエストロゲン受容体およびエストロゲン
関連受容体の役割

藤村 哲也

前立腺癌に対する内分泌療法には外科的去勢、LH-RH アナログ、抗アンドロゲン剤を中心としたアンドロゲン除去療法とエストロゲン療法がある。アンドロゲン除去療法が第一選択になっているものの、数年後にアンドロゲン除去療法に抵抗性を獲得した症例や、骨転移を有する進行前立腺癌の症例に対してエストロゲン療法が行われている。Diethylstilbestrol (DES), Estramustine phosphate (EMP)などのエストロゲン製剤は 17β -estradiol(E2)に代謝され、標的臓器において作用を及ぼす。これまで前立腺細胞における ER (Estrogen receptor)の存在がタンパクレベルで証明されていなかったため、間質細胞と基底細胞に存在する ER を介したパラクライン作用により間接的に前立腺細胞に作用すると考えられてきた。前立腺におけるエストロゲン製剤の ER を介した作用に関しては充分解明されていなかった。

これまでの知見において前立腺癌における ER α の発現は、いまだ一定の見解が得られていない。また 1996 年に rat prostate cDNA ライブラリーより新しく同定された wild-type ER β (wtER β)の前立腺癌における発現に関しても十分な解析がなされていない。さらに最近になりエストロゲン関連受容体 (Estrogen Related Receptor: ERR)がエストロゲン作用に重要な役割を果たしていることが明らかになってきたが、ヒト前立腺癌において充分解析されていない。以上よりエストロゲンの前立腺腺細胞の分化における ER の役割を解析するため実験 1 としてヒト前立腺における ER α , wtER β の発現の解析を行い、さらに前立腺において初めて wtER β の C 末端の splice variants である ER β cx (ER β 2)の解析を行った。さらに実験 2 として前立腺癌における ERR α の発現に関して検討した。

実験 1 では根治的前立腺全摘除術を実施した前立腺癌 50 例における ER α , wtER β , ER β cx の発現に関する解析を免疫組織染色法にて検討し、臨床病理的パラメーターとの相関を解析した。なお免疫組織染色陽性の面積 (0-5)、強さ(0-3)を評価し、両者の合計 (0, 2-8) を IR score(Immunoreactive score)とした。

ER α は間質細胞の核に強い局在を示した。上皮細胞では非癌部の 19 例 (43%) において陰性であり、陽性例では基底細胞に発現していた。前立腺癌組織では 34 例 (68%)において陰性であり、5 例 (10%) にのみ強く発現していた。

wtER β は非癌部の基底細胞、腺細胞、および癌細胞の核に存在していた。特に非癌部の腺細胞において wtER β は強く発現していた。IR score の平均は非癌部の腺細胞で 7.7 であり、癌組織の 5.9 と比較して有意に高かった ($p<0.0001$)。非癌部の腺細胞において ER β cx はほとんど発現を認めず、反対に癌組織に多

く (70%) 発現していた。IR score の平均は癌組織で 2.8 であり、非癌部前立腺組織の 0.27 と比較して有意に高かった ($p<0.0001$)。

ER α , wtER β および ER β cx の発現と臨床病理学的因子との関連を解析するために、IR score ≥ 2 を免疫組織染色陽性と判定した。wtER β 、ER β cx に関しては非癌部腺組織における IR score を考慮して IR score:6 をカットオフ値とした。悪性度の高い癌 (Gleason score;GS: 8-10)においては悪性度の低い癌 (GS:2-7)に比べ有意に wtER β の免疫組織学的活性が減弱していた ($p=0.0108$)。反対に、ER β cx の免疫組織学的活性は悪性度の低い癌 (GS:2-7)の症例に比べ悪性度の高い癌 (GS: 8-10)の症例では有意に高かった ($p=0.0004$)。前立腺癌特異的生存率は wtER β 低発現群において高発現群に比べ有意に低かった ($p=0.0018$)。また、ER β cx 高発現群の予後は、ER β cx 低発現群に比べ有意に不良であった($p=0.0058$)。

実験 2 では前立腺での ERR α の発現に関して検討した。まず COS7 細胞(サル腎臓由来)に hERR α をトランスフェクションした pcDNA3-hERR α を作成した。ERR α 抗体の特異性を Western blot 法にて確認し、ヒト前立腺癌細胞株 PC-3, DU145, LNCaP での発現を確認した。次に根治的前立腺全摘除術を実施した前立腺癌 106 例における ERR α の発現を免疫組織染色にて解析した。

非癌部の上皮細胞においては強い免疫組織学的活性は 11 例のみであった。反対に前立腺癌組織に免疫組織学的活性を認め、さらに悪性度の高い症例では強い活性を呈していた。前立腺癌組織での IR score は 3.5 ± 2.6 で、非癌部の腺組織での 1.8 ± 2.1 と比較して有意に高かった ($p< 0.0001$)。悪性度の高い癌 (GS: 8-10)における IR score は 4.3 ± 2.7 で、悪性度の低い癌 (GS:2-7)の 3.0

± 2.6 と比較して有意に高かった ($p = 0.0141$)。非癌部の腺組織での IR score のほとんどが 5 未満なので、IR score 5 以上を ERR α の強発現と定義した。ERR α の低発現群に比べて ERR α の高発現群の予後は有意に不良であった ($p = 0.0055$)。単変量解析では ERR α 高発現、GS、および病理学的 Stage は有意な予後因子であった (各々 $p = 0.0141, 0.0123, 0.0352$)。また多変量解析では ERR α 高発現と GS が有意な独立した予後因子となっていた (各々 $p = 0.0367, 0.0264$)。

本研究では前立腺におけるエストロゲン受容体およびエストロゲン関連受容体のタンパクレベルの発現を解析し、臨床的意義を見いだした。また、これまで詳細が不明であった前立腺癌における受容体を介したエストロゲン作用について考察を行った。今後、エストロゲン受容体およびエストロゲン関連受容体を介した前立腺癌治療の発展が期待される。