

ホルモンによる前立腺制御の解明

柴 田 康 博¹

はじめに

本邦においては生活の欧米化と高齢化社会の到来により、前立腺肥大症や前立腺癌に代表される前立腺疾患の罹患率は年々増加の傾向にある。前立腺疾患に対しては抗アンドロゲン製剤・ α ブロッカーを中心とした薬物療法が第一選択される。 α ブロッカーの作用機序は比較的明解であるが、抗アンドロゲン剤による前立腺萎縮機構の詳細は未だ不明な点が多い。抗アンドロゲン剤の作用機序の解明には、テストステロンやジヒドロテストステロンをはじめとする性ホルモンの前立腺制御への関与を明らかにする必要がある。我々の教室では従来より前立腺肥大症の発症病理に関して、動物モデルを用いてそのメカニズムを検討し、前立腺の上皮成分および間質成分の増殖にはそれぞれに適した内分泌学的条件や成長因子の関与が重用であることを示してきた。去勢ラットによるアンドロゲン・エストロゲン併用投与による上皮増殖モデル、去勢およびアンチアンドロゲン、 5α 還元酵素阻害剤投与による前立腺萎縮モデルを開発し、生化学的、分子生物学的および免疫組織学的手法を用いてアンドロゲンレセプター、エストロゲンレセプター、 5α 還元酵素活性など前立腺肥大症発症に関与すると思われる重要な要素についていくつかの知見を報告し、前立腺肥大症の発症には性ホルモンによる制御が密接に関与していることを明らかにしてきた。¹ また前立腺組織内の高感度アンドロゲン定量法を確立した上で、^{2,3} 去勢後のアンドロゲン減少と前立腺細胞のアポトーシス進行の程度、またこの際の前立腺血流の変化を詳細に検討した。前立腺の血流減少は細胞死による需要の減少によるものと考えられてきたが、我々の経時的な観察では、血流の減少はアポトーシスの誘導にかなり先立って起こっており、⁴ 去勢による前立腺血流の減少により引き起こされる低酸素、低栄養環境が前立腺アポトーシスの誘因であると思われた。これらの研究を通してアンドロゲン作用を阻害する抗アンドロゲン剤による前立腺萎縮機構には性ホルモンを介した前立腺の血流制御が密接に関与していることが



示され、^{5,6} 作用機序解明のためにはアンドロゲンによる前立腺血流調節機序を明らかにする必要があると考えに至り、ホルモンによる前立腺血流制御に重点をおき研究を進めている。

アンドロゲンによる前立腺血流制御における 血管内皮増殖因子の関与⁷

今回の研究ではアンドロゲンによる前立腺血流調節機構の解明のため、そのシグナル伝達に関与する因子として血管内皮増殖因子 (VEGF) に注目して検討を行った。VEGF は血管新生や血管透過性の調節に深く関与している増殖因子で、前立腺に豊富に存在しており、その発現はアンドロゲン依存性であることが報告されている。本研究では去勢した成熟雄性ラットモデルを用い、試験薬の投与は前立腺被膜内投与方法で局所投与した。血流の測定はレーザー血流計により行った。⁸ mRNA 発現量の定量は前立腺組織より抽出した tRNA より cDNA を作成して、リアルタイム PCR 法により行った。研究結果より VEGF の投与は dihydrotestosterone (DHT) と同等の前立腺血流増加作用を示し、強力な血流調節因子であることが示された。また、その作用は速やかで、投与後 30 分ですでに最大血流値を示すことが明らかになった。アンドロゲンによる前立腺血流調節での VEGF の関与の

1 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院泌尿器科
平成17年11月24日 受付

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15 群馬大学医学部附属病院泌尿器科 柴田康博

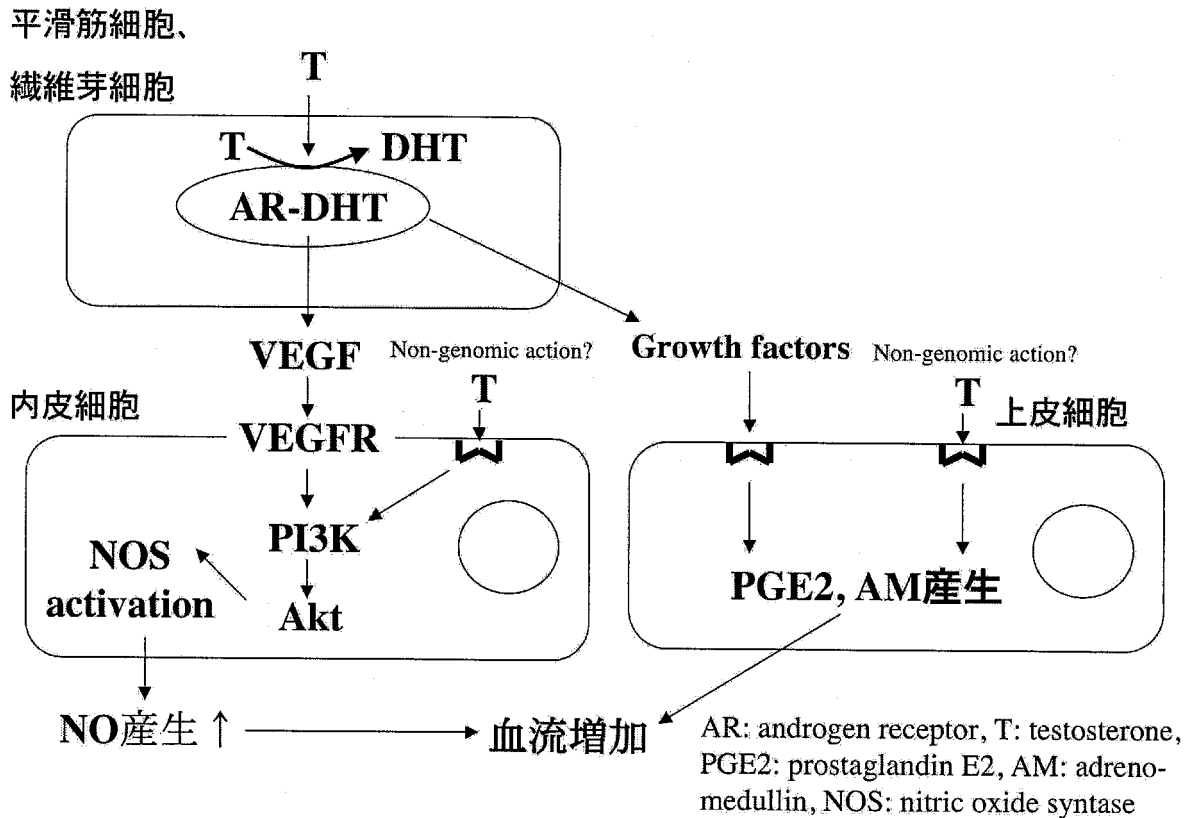


図1 アンドロゲンによる前立腺血流制御機構 (仮説)

検討では、DHTによる前立腺血流増加作用が抗VEGF抗体の同時投与によりVEGFの作用を中和することにより、ほぼ完全に抑制された。遺伝子発現の検討では、DHT刺激により前立腺内VEGF mRNA発現量は速やかに上昇したが、抗VEGF抗体の同時投与により発現量の上昇は認められなくなり、低下した。本研究の結果よりVEGFは強力な前立腺血流制御因子であり、血流増加に働くことが明らかとなり、さらにアンドロゲンによる前立腺血流調節シグナル伝達機構において重要な役割を持つことが示された。

今後の本研究の方向性

アンドロゲンによる前立腺血流制御機構におけるシグナル伝達に介在するその他の因子として、プロスタグランジンE2、アドレノメデュリンを確認している。これらの因子は単独でも強力な前立腺血流増加作用を持ち、アンドロゲンによる前立腺血流制御シグナル伝達系においてアンドロゲンの末梢で作用する。現時点ではアンドロゲンによる前立腺血流制御機構に図1のような仮説を立てて研究を行っている。今後さらに研究を進め、前立腺疾患に対する抗アンドロゲン療法に代わるものとしてVEGF等の前立腺血流制御因子を標的にした治療につながることを期待している。

謝 辞

本研究のご指導をいただきました、群馬大学大学院医学系研究科泌尿器病態学、鈴木和浩教授、群馬大学名誉教授、山中英壽先生、帝国臓器製薬メディカル、本間誠次郎先生に感謝いたします。

文 献

1. Shibata Y, Ito K, Suzuki K, et al. Changes in the endocrine environment of the human prostate transition zone with aging: simultaneous quantitative analysis of prostatic sex steroids and comparison with human prostatic histological composition. *Prostate* 2000; 42: 45-55.
2. Kashiwagi B, Shibata Y, Ono Y, et al. Changes in testosterone and dihydrotestosterone levels in male rat accessory sex organs, serum, and seminal fluid after castration: establishment of a new highly sensitive simultaneous androgen measurement method. *J Androl* 2005; 26: 586-591.
3. Kashiwagi B, Shibata Y, Ono Y, et al. Effect of androgen concentration on seminal vesicle blood flow in rats—establishment of new highly sensitive simultaneous androgen measurement method. *Urology* 2005; 66: 218-223.

4. Ono Y, Suzuki K, Kashiwagi B, et al. Androgen-dependent blood flow control and morphological changes of the capillaries in rat prostate. *Int J Androl* 2004 ; 27 : 50-56.
5. Shibata Y, Ono Y, Kashiwagi B, et al. The hormonal and morphological evaluation on the effects of anti-androgens on the blood supply of rat prostate. *Urology* 2003 ; 62 : 942-946.
6. Shibata Y, Fukabori Y, Ito K, et al. Comparison of histological compositions and apoptosis in canine spontaneous benign prostatic hyperplasia treated with androgen suppressive agents. *J Urol* 2001 ; 165 : 289-293.
7. Shibata Y, Kashiwagi B, Arai S, et al. Direct regulation of prostate blood flow by vascular endothelial growth factor and its participation in the androgenic regulation of prostate blood flow in vivo. *Endocrinology* 2004 ; 145 : 4507-4512.
8. Shibata Y, Kashiwagi B, Ono Y, et al. The evaluation of rat prostate blood flow using a laser speckle flowmetry: a comparative study using the microsphere method in castrated and androgen-replenished rats. *Urol Res* 2004 ; 32 : 44-48.