

## 前立腺癌細胞における前立腺間質細胞由来サイトカインの影響

横浜市立大学泌尿器科

三好康秀、上村博司、石黒斉

**[研究目的]** 前立腺間質細胞は、前立腺癌とくに再燃癌の発生と進展に関与していることが推察されている。今回、我々はこの間質細胞に焦点を当て、癌細胞にどのように影響を及ぼすかを検討することを目的とした。

**[研究概要]** 前立腺間質細胞は angiotensin II receptor である AT1 receptor を発現しており、angiotensin II によって増殖する可能性がある。そこで angiotensin II の間質細胞に対する生理的作用について検討した。我々は、アンジオテンシン II レセプター(AT1)ブロッカー (ARB) が前立腺癌細胞に直接作用して、癌細胞の増殖を抑制することを報告した。そこで、ARB が間質細胞に影響して癌細胞へのパラクリン作用を抑制しているか検証した。前立腺間質細胞(PrSC)を成長因子やサイトカインで刺激し、その細胞増殖を調べた。そのとき、ARB を同時に加え増殖抑制があるかどうかを調べた。

**[研究成果]** 前立腺間質細胞は、IL-6 などのサイトカインや種々の成長因子を分泌している。我々は、間質細胞に TNF- $\alpha$  や TGF- $\beta$  および angiotensin II で刺激してその細胞増殖を測定した。結果は、上記のサイトカインによって細胞数は増加した。次に、間質細胞の培養液のサイトカイン分泌について調べた。サイトカインアレイキット (42 種類のサイトカインや成長因子の抗体をプロットしたもので、培養液に暴露するとサイトカインの分泌状態が判明するキット) で、培養液中のサイトカインや成長因子を調べると、IL-6 や MCP-1 さらに IL-8 などの血管新生に関係する因子が分泌していることがわかった。MCP-1 や IL-8 で前立腺癌細胞である LNCaP 細胞を刺激すると、細胞数の増加が認められた。以上の結果から、前立腺間質細胞から分泌されるサイトカインとして、IL-6 以外に MCP-1 や IL-8 などの新たな増殖因子の存在が解明された。これらは、前立腺癌細胞にパラクリン作用し増殖や進展に関与することが推察された。AT1 の発現が少ない前立腺癌細胞 PC-3 と PrSC を混合してヌードマウスに移植し、腫瘍の増大を経時的に測定した。同時に、PC-3 単独の腫瘍をヌードマウスに形成させ、ARB を投与して腫瘍径を測定した。PrSC は、ARB によって TNF- $\alpha$  や EGF の刺激による細胞増殖を抑制された。PC-3 と PrSC の腫瘍は PC-3 単独に比べ増大傾向が強く、かつ ARB 投与によって逆に増大抑制が認められた。以上の結果より、間質細胞は ARB によって直接その増殖が抑制されるだけでなく、パラクリン作用も抑制されて腫瘍の増大に影響を受けていることが推察された。

前立腺癌細胞の増殖には、癌細胞自身から分泌する増殖因子によるオートクライン作用のほかに、今研究で証明されたように前立腺間質細胞からのパラクリン因子のループが非常に重要であることがわかった。したがって、ARB の間質細胞に対する前立腺癌増殖抑制作用をきっかけに、前立腺癌の分子標的ポイントが解明されつつあると思われた。

**[参考文献]** Hiroji Uemura, Hitoshi Ishiguro, Noboru Nakaigawa, Yoji Nagashima, Yasuhide Miyoshi, Kiyoshi Fujinami, Akihiro Sakaguchi and Yoshinobu Kubota. Angiotensin II Receptor Blocker Shows Antiproliferative Activity in Prostate Cancer Cells: A Possibility of Tyrosine Kinase Inhibitor of Growth Factor. *Mol Cancer Therap.* 2, 1139-1147, 2003