

アンジオテンシンレセプターブロッカーを用いた前立腺癌及び前立腺肥大症の治療法の基礎研究

石黒 斉、三好康秀、中井川昇、上村博司、窪田吉信

横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

研究の概要

アンジオテンシン II (Ang-II)、Ang-II レセプターブロッカー (ARB) の前立腺癌への関与を明らかとする目的で基礎的研究をおこなった。前立腺癌細胞 LNCaP、DU145 を用い、シグナル変化やタンパク発現量の変化をウエスタンブロット法により検討した。増殖については MTT 法もしくは細胞数のカウントにより検討をおこなった。また、転写活性能について PSA プロモーター及び PPAR γ 結合配列を持つルシフェラーゼベクターを用いたルシフェラーゼアッセイをおこなった。

結果として、各細胞は Ang-II 刺激によって増殖し、ARB により増殖および MAPK のリン酸化の抑制が見られた。また、ARB により PSA 及び Ang-II レセプターの発現量の低下を認めた。

ARB は Ang-II レセプターのブロック作用以外に PPAR γ リガンド作用を持つ。また、PPAR γ リガンドは前立腺癌において、PPAR γ 依存的及び非依存的な転写制御と増殖抑制を引き起こす。このことから、ARB による、PSA 等の発現量の低下は PPAR γ リガンド様作用によるものと考えられた。ルシフェラーゼアッセイの結果から、前立腺癌で ARB が PPAR γ リガンドとして働いていること、転写レベルでの PSA 遺伝子の発現抑制が起こっていることを明らかとした (*Prostate, 2007, in press*)。