

Title	Novel 5 α -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer
Author(s)	植村, 元秀
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49033
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	植村元秀
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 22324 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Novel 5 α -steroid reductase (SRD5A3, type-3) is overexpressed in hormone-refractory prostate cancer (ホルモン不応性前立腺癌で発現上昇を認める新規ステロイド 5 α 還元酵素(タイプ3)の同定)
論文審査委員	(主査) 教授 奥山 明彦 (副査) 教授 野口眞三郎 教授 仲野 徹

論文内容の要旨

〔目的〕現在、ホルモン不応性に至った前立腺癌に対して有効な治療方法がなく、新たな分子標的の同定とそれに基づく新規治療薬の開発を目的として研究を行った。

〔方法ならびに成績〕我々は、マイクロダイセクション法と cDNA マイクロアレイによって得られたホルモン不応性前立腺癌細胞の発現プロファイルに基づいて、ホルモン不応性前立腺癌で特異的に発現上昇を認める遺伝子として、新規のステロイド 5 α 還元酵素(タイプ3、SRD5A3)を同定した。ステロイド 5 α 還元酵素は、テストステロンをアンドロゲンとして最も活性の強いジヒドロテストステロン(DHT)に変換することが知られており、これまでに2つのサブタイプが報告されている。今回我々が同定した新規のサブタイプであるタイプ3は RT-PCR およびノザンブロット解析において、ホルモン不応性前立腺癌細胞で高発現を認めるものの、正常臓器ではほとんど発現を認めなかった。タイプ2は正常前立腺において強い発現を認める一方、前立腺癌では発現が低下し、代わりにタイプ1の発現が上昇することが報告されている。我々は臨床サンプルから得た RNA を用いて発現解析を行った結果、タイプ3はタイプ1と同様に正常前立腺、ホルモン未治療前立腺癌、ホルモン不応性前立腺癌の順に発現が上昇し、一方、タイプ2はこの順に発現が低下していることが明らかとなった。さらに、SRD5A3 に対する siRNA を用いた発現阻害実験を施行したところ、ノックダウン効果を認めた siRNA を導入した前立腺癌細胞においては、colony formation assay と MTT assay のいずれにおいても細胞増殖抑制効果を示した。次に酵素活性の有無を検討するため、COS7 細胞にタイプ1およびタイプ3をそれぞれ強制発現させ、その細胞の lysate を酵素源として in vitro においてテストステロンと反応させた。LC-MS/MS 解析の結果、タイプ1と同様にタイプ3においてもテストステロンから変換された DHT を検出することができ、タイプ3はステロイド 5 α 還元酵素としての酵素活性を実際に有することが証明された。さらに、前立腺癌細胞株を用いて siRNA により SRD5A3 をノックダウンし、DHT の生成量を LC-MS/MS を用いて評価した。コントロールと比較し、SRD5A3 をノックダウンした細胞においては、有意な DHT 量の減少を確認することができ、タイプ3は前立腺癌細胞での DHT の生成に関わっていることが明らかになった。去勢下において、血中のテストステロンは著明に減少するが、前立腺癌細胞内においては DHT は 60%程度の低下にとどまることが知られている。ステロイド 5 α 還元酵素によって副腎由来のアンドロゲンから DHT が生成されるためと考えられるが、この SRD5A3 をノックダウンすることによって酵素活性が低下するに伴い、DHT の生成量が減少し細胞の増殖が抑制

されたものと考えられる。

[総括]この新規の SRD5A3 を阻害する薬剤はホルモン不応性前立腺癌に対する治療薬として有望であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、cDNA microarray を用いてホルモン療法に抵抗性となったヒトの前立腺組織から新規遺伝子として単離した SRD5A2L が 5 α 還元酵素としての活性を有し、すでに単離されている 5 α 還元酵素の type 1、2 とは異なる type 3 の酵素 (SRD5A3) であることを初めて明らかにしたものである。ヒトの前立腺癌組織を用いた検討により、ホルモン抵抗性になるにつれてその発現は増加することが明らかとなった。また、ヒト前立腺癌細胞株を用いた *in vitro* の実験系において、この SRD5A3 遺伝子発現を抑制することによりその細胞増殖が著明に低下することを証明している。さらに、基質として加えたテストステロン (男性ホルモン) のジヒドロテストステロンへの変換も有意に低下し、そのことが前立腺癌細胞の増殖抑制につながることも明かにしている。したがって、本研究は SRD5A3 が、前立腺癌に対するアンドロゲン除去 (去勢術) を行った際に、副腎由来のアンドロゲンをより活性の強い 5 α 還元型に変換する酵素活性を有し、前立腺癌ホルモン抵抗性獲得のメカニズムに深く関わる重要な酵素であることを証明した優れた研究である。よって、学位を授与するに値すると思われる。