



## 急増する前立腺がんに立ち向かう基礎的研究

名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学

現：名古屋市立大学名誉教授・名古屋総合リハビリテーションセンター長

白井智之

最近急速に増加している前立腺がん。「原因は何か、増えないようにするにはどうしたらいいか、より良い治療法はないか」など前立腺がんを取り巻く重要な課題について病理学的な立場から少しでも解明したい気持ちで取り組んでいます。前立腺がんの発生機構、発生予防法、治療法を明らかにする手立てとして、ヒトの前立腺癌に類似した動物モデルを確立し、そのモデルを用いて種々の研究を進めています。ここではその研究成果についてご紹介します。

### ● はじめに

前立腺がんは高い罹患率と死亡率から欧米男性の悪性腫瘍として知られていました。一方、極めて低い罹患率と死亡率が特徴でしたアジア各国では日本を含めてその罹患率が急速に増加し、グローバル化が顕著な悪性腫瘍です。本邦においては急速な増加ゆえに、近いうちに最も罹患率の高い悪性腫瘍になると予想されているほどです。従って前立腺がんの原因や予防法、より良い治療法を確立することが大きな課題です。

### ● 前立腺がんの特徴

前立腺がんは腫瘍マーカーとして前立腺特異抗原（PSA：Prostate specific antigen）があり、その値が基準値を上回ると前立腺がんの可能性が示唆されます（残念ながらPSAはがんに特異的ではなく、他の疾患でも上昇します）。しかし確定的な方法は前立腺に針を何カ所か刺して組織の一部を採取し、顕微鏡でがん病巣の有無を確認することです。つまり病理医の診断が唯一の方法です。前立腺がんの原因あるいは要因は多くありますが、いずれも確定的なものはありません。日本から米国やブラジル等へ移住された移民の方々のがんの発生では胃がんが減少し、欧米型の大腸、乳腺、前立腺の各がんの死亡率が上昇しています。これは環境要因すなわち食事要因の関わりが強いと考えられる結果です。前立腺がんには次の6つの特徴があります。（1）“潜在がん”という臨床的にはわかっていなかったがんが大変多い事です。他の病気で亡くなった患者さんの病理解剖で偶然発見される“潜在がん”は80歳代で45%、90歳代で60%の高頻度でした。最近その発生率は欧米諸国のは差がなくなりつつあります。（2）近年の急増する前立腺がんは頻度の高くなった潜在がんが背景にあると考えられます。（3）発症までの潜伏期は20～40年と長期間です。（4）典型的高齢者がん年齢が大きなリスク要因の一つです。（5）食事要因が大きなリスク因子です。（6）初期には抗アンドロゲン療法が効果的ですが、進行すると効果ある治療法は少ないことです。以上のことから進行を少しでも遅くすることと予防が極めて大切であり、かつ予防可能な悪性腫瘍であることがわかります。

## ● 食事中の発がん物質

加熱調理によって肉類中に形成され、ヒトが日常的に摂取しているヘテロサイクリックアミンの一種である PhIP が大腸や乳腺のがんをラットに誘発することを我々が明らかにしました。さらに前立腺癌も発生することが判明しました。動物実験の成果を基に PhIP がヒトの前立腺がん、乳がん、大腸がんの欧米 3 大腫瘍の発生に関わっていることが国内外の研究から明らかになっています。他にも PhIP 類似の発がん物質はあるかもしれません。

## ● ラット前立腺がんモデルの確立

ラットを用いたモデルを開発しました。1) 発癌物質 DMAB を用いた前立腺癌モデル、2) ヒトが日常的に摂取している PhIP によるモデル、3) SV40 の T 抗原が前立腺で特異的に働くように工夫した遺伝子改変モデル (Probasine-SV40T モデル、TRAP ラット) の 3 種類です。DMAB と PhIP のモデルでは抗アンドロゲン処置によって腫瘍が消失するアンドロゲン依存性微小がんが発生しますが、1 年以上の実験期間が必要です。一方 TRAP モデルでは 15 週ほどの短期に、しかもほぼ全例にアンドロゲン依存性のがんが発生し、使いやすい有用なモデルです。ヒトの進行性前立腺がんの特徴であるアンドロゲン非依存性のがんも高濃度アンドロゲンと発がん物質の組み合わせで可能になりました。さらにその腫瘍組織からラットに継代移植可能な腫瘍も確立しています。このアンドロゲン非依存性化の機序も明らかにしました。さらに TRAP ラット腫瘍からも移植可能なアンドロゲン非依存性癌の確立に成功しています。

## ● 有用な前立腺がんの化学予防

確立した動物モデルを用いて前立腺がんのリスクあるいはベネフィット因子として働く食事要因などを追求しました。大豆食品に多いイソフラボン、ブドウの果皮などに多いポリフェノールのレスベラトロール、およびビタミン E 中の  $\gamma$  トコフェロールはラット前立腺がんの発生をはっきりと抑制することが示されました。それぞれ抑制効果を来す機構が異なっていることも特徴です。さらに紫トウモロコシ色素が抑制作用があることが判明しました。リコペンは 3 度の実験から抑制効果は弱いことが判りました。医薬品である降圧剤のアンギオテンシン II 受容体ブロッカーが腫瘍の発生を抑制すること、臨床現場でも再燃した前立腺がんにも効果が示されるなど注目すべき結果が得られています。

## ● これから

病理学は顕微鏡で細胞や組織の変化を観察して、病気の流れ、仕組み、原因などを追及する学問で、今までの膨大なデータを基に、顕微鏡観察による病理診断が可能になっています。病気の解明にはヒトを対象とするには限界があることから、病理学の視点から動物を用いた実験的な研究も併せて広く行われています。私たちが目指しているのは動物モデルを活用して、がんの発生機構、予防、治療について基礎的な成果を得ること、そして得られた成果をヒトへ還元することを目標にしています。

第 96 回日本病理学会 宿題報告 (平成 19 年度日本病理学賞)

「前立腺癌の発生・進展とその予防に関する基礎的研究」

今までに明らかにできた前立腺がん化学予防物質

1. イソフラボン (Hikosaka, A., et al., 2004, Suzuki, S., et al., 2006)
2. 抗アンドロゲン剤 (Young-Man, C., et al., 2007)
3. レスベラトロール (Seeni, S., et al., 2008)
4.  $\gamma$ -トコフェロール (Takahashi, S., et al., 2009)
5. アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (Takahashi, S., et al, 2012)
6. 紫トウモロコシ色素 (Long, N., et al., 2013)