

前立腺がんの進行に關与するliver X receptorの役割

福地 準一¹, Richard A. Hiipakka¹, John M. Kokontis¹, Shutsung Liao¹
(¹米国シカゴ大ベンメイがん研)

【目的】前立腺がんは、その男性ホルモンの依存的増殖のため男性ホルモンの量を低下させる療法や抗男性ホルモンの療法が有効である。しかし、療法期間中前立腺がんはホルモンの非依存的性へと進行してしまい、そのメカニズムは明らかとなっていない。また、ホルモンの非依存的性がんに対し有効な治療法は確立されていない。近年、我々は男性ホルモンの依存的性 (LNCaP 104-S) から非依存的性 (LNCaP 104-R1) へ進行するヒト前立腺がん細胞の培養系の確立に成功した。一方、性ホルモンの依存的に増殖するがん細胞において脂質代謝の変質が報告されている。この細胞系を用い、脂質代謝を総合的にコントロールする核内受容体である liver X receptor (LXR) の標的遺伝子の発現量のホルモンの非依存的性獲得に伴う変化とそのメカニズム、及びLXRのアゴニストが細胞増殖に及ぼす影響について検討した。【方法と結果】リアルタイム定量PCR法により男性ホルモンの非依存的性細胞 LNCaP 104-R1 においてLXRの代表的な標的遺伝子である ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) の mRNA 発現量は、依存的性細胞 LNCaP 104-S の 1/20 であった。RNAi を用い、LNCaP 104-S において ABCA1 発現量を低下させたところ、ホルモンの非依存的性は獲得されなかったが、増殖速度の顕著な増大がみられた。一方、ABCA1 量を誘導する LXR アゴニストでこの細胞を処理したところ、サイクリン依存的キナーゼインヒビターである p27 量が増加し増殖阻害が観察された。この抑制効果はヌードマウスを用いた実験でも確認された。【結論】LXR を介した ABCA1 量の変化の男性ホルモンの非依存的性への関与ならびに LXR による抗がん作用を明らかにした。