

氏名(本籍)	つかもと さだむ 塚本 定(北海道)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,448号		
学位授与年月日	平成10年9月30日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
学位論文題目	A Five-Alpha Reductase Inhibitor or an Anti-androgen Prevents the Progression of Microscopic Prostate Cancer to Macroscopic Cancer in Rats (5 α 還元酵素阻害剤または抗アンドロゲン剤はラットの微小前立腺癌から肉眼視可能な癌への進展を抑制する)		
主査	筑波大学教授	医学博士	野口雅之
副査	筑波大学教授	医学博士	三輪正直
副査	筑波大学教授	医学博士	小山哲夫
副査	筑波大学助教授	理学博士	石井哲郎

論文の内容の要旨

(目的)

前立腺癌は発生頻度が高く、内分泌療法抵抗性となった再燃癌の予後は著しく不良となるため、癌化学予防(chemoprevention)法の確立が急務とされている。米国国立癌研究所(NCI)では1993年より5 α 還元酵素阻害剤(薬品名 finasteride)による前立腺癌化学予防の大規模な randomized trial を開始しているが、このような抗アンドロゲン作用を有する薬剤の制癌作用については前立腺癌培養細胞株を用いた in vivo の実験では増殖抑制効果が認められていたものの、発癌予防効果についての確実な証明はなかった。

申請者は現在までに3,2'-Dimethyl-4-aminobiphenyl (以下DMABと略)とプロピオン酸テストステロン(以下TPと略)で誘発されるラット前立腺発癌モデルを用いて finasteride または pure anti-androgen (薬品名 casodex) の経口投与が前立腺発癌に予防的に作用することを示唆する結果を初めて報告している(JNCI, 87:842-843, 1995)。提出論文ではこれら2剤の発癌予防効果の用量依存性などについてラットを用いた動物実験でさらに詳細に解析した。

(対象と方法)

F344ラットを用い、DMABを前期20週間、TPは実験期間中を通して60週間皮下投与し、finasteride (5mg/kg, 15mg/kg, 各週2回)とcasodex (15mg/kg, 30mg/kg, 60mg/kg, 各週3回)は後期40週間で経口投与した。60週後にすべてのラットを解剖して諸臓器を検索した。副性器は腹葉、側背葉、前葉、精囊に分け、腹葉は2切片、側背葉は尿道を含む1切片、前葉、精囊は左右それぞれ長軸で1切片ずつを標本とし、HE染色で組織学的に検討した。発癌率の算定にあたっては副性器のいずれかに癌が認められれば前立腺発癌(+)とした。また異型過形成について標本あたりの平均病変数を比較した。発癌率の比較には分散分析(fisher's PLSD法)を用いた。

(結果と考察)

発生した腫瘍は肉眼で確認可能な visible carcinoma と顕微鏡レベルの発癌の microscopic carcinoma に分けて記録した。腫瘍はいずれも組織学的に腺癌であった。visible carcinoma の発生率は陽性コントロール群51% (18/35) に対し、finasteride 5mg/kg 投与群40% (4/10), finasteride 15mg/kg 投与群20% (4/20, p=0.05), casodex 30mg/kg 投与群14.3% (3/21, p=0.0008), carodex 60mg/kg 投与群0% (0/11, p=0.0002) であった。また陽性コントロール群、finasteride 5mg/kg 投与群には肝臓、リンパ節、腹膜などに肉眼的な転移のある進行癌が

発生した（5/35：14.3%，1/10：10%）が他群には転移は認められなかった。一方 visible carcinoma に microscopic carcinoma を含めた全体の発癌率では有意に抑制したのは casodex 60mg/kg 投与群のみであった。しかしこの群は実験途中で多数のラットが死亡したため casodex の毒性が強く疑われた。異型過形成について標本あたり平均病変数を群間で比較したが、casodex 投与群では病変が著増するなどの特徴が認められたものの癌病変との関連は明らかでなかった。

以上より、finasteride はラット前立腺癌の発生を用量依存的に抑制し、casodex も癌の発生と進行を用量依存的に抑制する傾向が認められたが、いずれの薬剤も顕微鏡レベルの発癌予防は不十分であった。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本実験によって、5 α 還元酵素阻害剤や pure anti-androgen によってアンドロゲン刺激を抑えることで顕微鏡的発癌から肉眼的腫瘍への進展が用量依存的に抑制されることが明らかになり、臨床においても前立腺癌の潜在癌から臨床癌への進展を抑制できる可能性が示された。

今後の課題としては、（1）ヒト臨床癌との対比を意味あるものにするために、今回の実験で発癌比較対象された腹葉以外の葉（側背葉、前葉、精囊）の発癌だけでなく、アンドロゲン依存性のある腹葉の発癌にも注目していくべきであると思われる。なぜならば、DMAB と TP で誘発されるラット前立腺発癌の最大の特徴は腹葉の発癌と腹葉以外の発癌とが形態学的にも生物学的にも大きく異なっているからである。さらには（2）ヒト前立腺腫瘍の発癌過程がヒト癌材料を用いて分子生物学的に解析されてきており、多くの染色体の特徴ある部分欠失や遺伝子変異が報告されているので、これらの結果と本研究の様な動物実験による前立腺発癌の生物学的知見の間を埋めるための努力も大切であると考えられる。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。