

氏名(本籍)	えん どう ふみ やす 遠藤文康(福島県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博乙第2061号
学位授与年月日	平成16年9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	内分泌攪乱物質 PCBs および植物エストロゲン Isoflavones のアンドロゲン感受性前立腺癌細胞 LNCaP の細胞機能に対する影響
主査	筑波大学教授 医学博士 吉川裕之
副査	筑波大学教授 医学博士 磯博康
副査	筑波大学教授 薬学博士 幸田幸直
副査	筑波大学客員教授 医学博士 遠山千春 (独立行政法人 国立環境研究所)
副査	筑波大学講師 博士(医学) 宮永直人

論文の内容の要旨

(目的)

臨床的前立腺癌の罹患率は地域差が大きな悪性腫瘍であり、環境因子が罹患率の違いに関与している可能性が指摘されている。本研究では、発生頻度に地域差がないとされる前立腺潜在癌が臨床的前立腺癌へと進展するのに必要なアンドロゲン作用に、臨床的前立腺癌発生に対し促進あるいは抑制の可能性が指摘されている物質が前立腺癌細胞にどのような影響を与えているかアンドロゲン感受性前立腺癌細胞 LNCaP を用いて評価し、そのメカニズムを検討した。

(対象と方法)

アンドロゲン感受性前立腺癌細胞 LNCaP を用い、1) 細胞増殖 (MTT アッセイ)、2) 前立腺特異抗原 (PSA) の外分泌 (immunoenzymometric assay) 或は mRNA 発現 (半定量的 RT-PCR)、3) 5 α リダクターゼ活性測定、4) ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) 活性に対するアッセイ系を作成した。これらのアッセイ系を用い、4 種類の polychlorinated biphenyls (PCB77, 118, 126, 153) 及びイソフラボン (ゲニステイン、ダイゼイン)、エストラジオールのそれぞれの作用を検討した。

(結果)

実験には 0.01 μ g/ml - 20 μ g/ml の PCBs と 10⁻⁸-10⁻⁴M のイソフラボン、10⁻⁹-10⁻⁵M のエストラジオールを用いた。

- 1) 細胞増殖実験では、non-ortho PCBs (PCB126, PCB77) で濃度依存性の増殖抑制が見られ、mono-ortho PCB (PCB118), di-ortho PCB (PCB153) で低濃度での増殖促進と高濃度での増殖抑制という 2 相性の変化を示した。エストラジオールでは濃度依存性に増殖抑制がみられ、イソフラボンでは細胞増殖に関して 2 相性の作用 (低濃度での促進と高濃度での抑制) を示した。
- 2) PSA 分泌能実験で、non-ortho PCBs (PCB126, PCB77) は濃度依存性の分泌抑制を示し、PCB153 で

- は2相性の作用（低濃度での促進と高濃度での抑制）を示した。PCB118は、高濃度でのPSA分泌抑制が見られた。エストラジオール、イソフラボンの投与ではPSAのmRNAに有意な変化は認められなかった。
- 3) 5 α リダクターゼ活性はPCB126の低濃度、PCB77の高濃度で抑制されたが、PCB118とPCB153では有意な変化を示さなかった。エストラジオール、ゲニステイン、ダイゼインではそれぞれ5 α リダクターゼ活性を有意に抑制することが認められた。
- 4) EROD活性はPCB126でのみ誘導され、他のPCBsでは変化が見られなかった。

(考察)

PCBsは代表的な環境汚染物質であり、いくつかの疫学研究からは前立腺癌の罹患率を増加させている可能性が指摘されている。一方、イソフラボンは大豆中に含まれる植物エストロゲンの一種で、前立腺癌発生を抑制していると推測される物質である。

今回の細胞増殖試験において、生体内で到達しうる比較的low濃度ではmono-ortho, di-ortho PCBsの細胞増殖促進作用が観察された。5 α リダクターゼ活性に関しては、non-ortho PCBsで酵素活性を抑制したが、mono-ortho, di-ortho PCBsでは抑制を示さなかった。したがって、前立腺癌の罹患率増加にかかわるPCBsは主にmono-ortho, di-ortho PCBsで、5 α リダクターゼの活性とは関連のない増殖促進メカニズムが存在すると思われた。興味深いことにnon-ortho PCBsは高濃度で5 α リダクターゼ活性抑制と細胞増殖の抑制を示したことから、non-ortho PCBsは5 α リダクターゼ活性を抑制し、前立腺癌増殖を抑制している可能性があると考えられた。しかし、non-ortho PCBsであるPCB126はEROD活性誘導などもみられ、健康への他の有害作用が推測された。環境中のPCBs曝露は単一同族体ではなく、数々の種類の混合であることから、今後は各種PCBsの組成まで考慮した研究が望まれると思われた。

一方、イソフラボンは前立腺癌に対して高濃度で5 α リダクターゼ活性の抑制と細胞増殖抑制効果を示したことから、この抗アンドロゲン作用が前立腺癌抑制の一因になっていると考えられた。動物実験でのイソフラボン大量摂取では不妊などの原因になることもあるが、通常の食事摂取による悪影響は報告されておらず、また蓄積性も低いと考えられることから、イソフラボンは前立腺癌予防に有用であると推測できた。

(結論)

Mono-ortho, di-ortho PCBsでは前立腺癌細胞の増殖を促進し、non-ortho PCBsおよびイソフラボンでは細胞増殖を抑制し、5 α リダクターゼ活性を抑制することを示した。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、前立腺癌増殖プロセスに必須であるアンドロゲン作用のひとつである5 α リダクターゼ type I 活性を、前立腺癌細胞を用い簡潔に評価しうる系を作成した点が独創点として評価される。この系を用い、前立腺癌の頻度を増加させると考えられていたPCBsにおいても、non-ortho PCBsとmono-ortho, di-ortho PCBsが異なった作用を示し、non-ortho PCBsでは逆に5 α リダクターゼ活性と細胞増殖を抑制することを示した。この結果は、前立腺癌とPCBsに関する今後の研究に有用な知見を提供していると考えられる。さらに、イソフラボンが前立腺の5 α リダクターゼ活性と細胞増殖を抑制することを明らかにした。この実験系は前立腺癌に対する作用が不明な外来物質に関しても、評価可能な系である点が注目される。

考察、結論は全て本研究の結果から導き出されており、疫学的に臨床的前立腺癌の発生を促進または抑制するとされる個々の物質の作用機序を、論理的に計画された十分な実験により解明している。臨床腫瘍学、特になん予防に貢献しうる論文として高く評価される論文である。

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。