S5-4

前立腺癌発生トランスジェニックマウスモデル

札幌医科大学医学部泌尿器科¹⁾、

Dept. of Urologic Surgery, Vanderbilt University, Nashville TN²⁾

舩森直哉¹⁾、Robert J Matusik²⁾、塚本泰司¹⁾

癌の浸潤・転移の研究においては、適当な動物モデルを用いての検討が、臨床的所見と分子・細胞生物学的異常との関連性を推測する架橋として重要である。いいかえれば、動物モデルによって遺伝子変化がどのような表現系として具現化するのかを前向きに検討することが可能である。特にトランスジェニック(TR)モデルは、機能の比較的明らかな単一(あるいは少数)のtransgeneによって癌がどのように発生・進展するのかを連続的に観察できる利点を持つ。理想的な前立腺癌TRモデルの条件として、1)臓器特異的腫瘍発生、2)加齢依存的、3)前癌病変の存在、4)組織学的に腫瘍がヒトと近似、5)アンドロゲン依存性、6)進行に伴う5)の消失、7)転移(リンパ節、骨)などが挙げられる。ラット/マウスprobasinの発現は前立腺特異的でありアンドロゲンにより制御されているため、probasinプロモーターは上記の条件を満たすTRマウスの作成に適していると言える。事実、これにSV40 large T抗原をlinkして作成したLPB-Tagマウスは、前立腺特異的、アンドロゲン依存的な腫瘍を発生する。本発表では、7つのLPB-Tagラインのうち、腺癌に加えてneuroendocrine(NE)癌を発生するラインを中心に、前立腺癌の発生・浸潤・転移の過程に関して報告する。初期に認められた前立腺変化はlow-grade PINであり、次いでヒトに近似したhigh-grade PIN(HGPIN)が出現した。加齢と共にHGPIN内にアンドロゲン受容体(AR)陽性のNE細胞の増加を認め(5カ月齢)、次いで浸潤(6-7カ月)、転移(主にリンパ節、肝、8-12カ月)が起こった。ARはNE癌の進展に伴い消失した。転移頻度/臓器数は加齢と共に増加し、原発巣での浸潤の程度は転移の有無と相関した。一方、腺癌(NE マーカー陰性)もHGPINより発生したが、この転移は認めなかった。前立腺NE癌(小細胞癌)はヒトでは稀であるが、アンドロゲン不応性となった腺癌ではAR陰性NE細胞の増加を認め、さらに前立腺内のNEの程度が予後と相関するとの報告がある。したがって、本モデルはNE癌の発生・進展のみならず、腺癌のアンドロゲン不応性の機序の解明にも寄与すると推測された。