前立腺肥大症とエストロジェン

鈴木 和 浩

群馬大学医学部泌尿器科学教室

(平成9年10月23日 受付)

はじめに

前立腺肥大症 (Benign prostatic hypertrophy, BPH) は、加齢とともにその頻度が増加する良性の前立腺の増殖である。前立腺がアンドロジェン依存性臓器であることから、BPH の成因について、ホルモンの面からの研究が古くから行われてきた。筆者の属している群馬大学医学部泌尿器科学教室では、前立腺疾患に関する研究がメインテーマとなっており、筆者はこれまで前立腺とエストロジェンの関係についての仕事をしてきた。本稿では、この研究の概略を紹介するとともに、今後の展望について述べる。

BPH とホルモン環境^{1,2)}

前立腺が加齢とともに増加する疾患であることから、男性の血中性ホルモン濃度を推移を検討した。健康者154名 (18歳-91歳) の Total-Testosterone (Total-T), Free-Testosterone (Free-T), Estradiol (E2) を測定した。加齢に伴って、Free-T は直線的に低下したが、Total-T は60歳以後漸減傾向を示すのみであった。E2 は加齢による変動を認めなかった。この結果、E2/Total-T, E2/Free-T で示される体内のエストロジェンの優位さは加齢に伴って顕著になることがわかった。そこで、我々の教室で施行している前立腺集団検診受診者の血清を用い、この3ホルモンと直腸診による前立腺サイズとの関係を検討した。この結果、エストロジェン濃度の高い人ほど前立腺サイズが大きい傾向を示した。さらに、前立腺の重量を経直腸的超音波断層法で推定し、より客観的に前立腺との関係を検討すると、やはり、前立腺重量とエストロジェン濃度は比例した。加齢に伴って、体内はエストロジェン優位な環境に変化していくが、BPH として前立腺重量の大きい人はさらに、エストロジェン優位なホルモン環境下にあることが示唆された。この知見がこれからの基礎研究の始まりであり、その動機付けとなった。

アンドロジェンとの強調作用としての エストロジェンの前立腺への効果^{3,4)}

エストロジェンをアンドロジェンと併用投与することにより、犬において BPH (前立腺の腺性過形成) を作成するモデルが確立されており、我々のグループもこのモデルを用いてアンチアンドロジェン剤の開発、基礎研究に携わった⁵⁾。一方、ラットにおいては、同様の実験が行われてきたが、その結果が前立腺の増殖を示すものや、抑制をもたらすものなど、実験条件により一定の傾向を示していなかった。そこで、まず、これらの実験条件をすべてまとめ、これが、アンドロジェンとエストロジェンの投与比によることを初めて示した。そして、テストステロン：エストラジオール比 100:1 という投与比により、ラット前立腺に腺性の過形成を再現性をもって誘導した。この増殖は、ラットの週齢、去勢の有無、去勢からホルモン投与期間のいずれを変化させても認められた。その背景には、前立腺 5 α -reductase の亢進、アンドロジェンレセプターの増加、上皮の BrdU 取り込みで示される DNA 合成の亢進を伴い、少量のエストロジェンは主にアンドロジェンの系を動かして腺性の過形成をもたらした。

前立腺組織内におけるエストロジェンの生成

これまで、前立腺外の環境を検討してきたが、前立腺組織内での環境の検討に移った。すなわち、前立腺内でエストロジェン合成酵素である aromatase が存在するか否かを検討した。これまで、生化学的には存在は結論を見ていなかった。Gene, mRNA のレベルでは原田らによる詳細な検討がなされており⁶⁾、その存在が有望視された。我々は生化学的に前立腺組織内での aromatase の存在を証明し伊藤が報告した⁷⁾。

Aromatase inhibitor の BPH への応用^{8,9)}

前立腺内での aromatase の証明を行い、同酵素の阻害剤を用いて、BPH 特に前立腺の間質を標的にした、治療への可能性を検討した。ステロイド性 aromatase inhibitor を用い、去勢後 androstenedione をアンドロジェンとして投与し、同時に阻害剤を併用した。前立腺の重量はコントロールに比べ阻害剤併用投与群では減少した。しかし、上皮成分の亢進がみられ、基質であるアンドロジェンの蓄積が示唆された。確かに、間質の割合は減少したが、上皮の亢進は実際の治療上好ましい現象ではない。その後、atamestane という阻害剤の臨床での効果が報告された。血中アンドロジェン濃度は上昇し、臨床症状の軽減は認められなかった¹⁰⁾。我々は、これらの検討をふまえ、aromatase と 5 α -reductase の両阻害剤の可能性を検討した。結果は、中枢でのエストロジェンによる feed-back がとれることによると考えられる著明なアンドロジェンの高値を認め、前立腺はむしろ増大する結果となり、先述した臨床試験の結果とあわせ、aromatase inhibitor の生体への応用は、中枢に対する feed-back 機構をいかに保つかを念頭にいれる必要があることが判明した。従って、この時点では、中枢抑制をもつステロイド性アンチアンドロジェンとの併用、あるいは、drug delivery system を応用し前立腺局所のみ作用するような工夫、前立腺特異的な aromatase の同定とそれに対する特異的な阻害剤の開発。これらが、可能性のある選択肢であると思われる。

おわりに

昨年、エストロジェンレセプターのサブタイプである β (ER β) がクローニングされ、その組織学的な分布やリガンドとの結合特性などが相次いで報告されている^{11~13)}。前立腺における分布は上皮の核に局在しておりむしろアンドロジェンレセプターの分布に類似していると述べられており、今後その機能的役割の解明やアンドロジェンレセプターとの関係の解明に注目している。

我々は、アンドロジェンレセプターのアンドロジェンおよびアンチアンドロジェンによる autoregulation の機構を検討したが¹⁴⁾、この際、ER β がどう変動するかなど、興味は尽きない。前立腺の増殖にはホルモン以外にも、種々の Growth factor の関与が指摘されており、我々の研究室からも FGF-7 (KGF) を中心とした研究成果が報告されている¹⁵⁾。また、治療の面からは我々の教室から、レーザーを応用した治療法の開発とその基礎研究がなされている¹⁶⁾。このようなホルモン以外の側面からの研究が、先述した ER β などを含むホルモンを中心とした研究と組合わさって、前立腺疾患の原因解明や治療法の進歩につながっていくものと思っている。

筆者は現在、米国オハイオ州にあるオハイオ州立大学医学部、Division of Human Cancer Genetics に留学しており、IL-15 を中心としたサイトカインの研究を行っている。サイトカインの研究は生体内の免疫という内部環境の制御に対して、これを操作できる可能性をもつ。悪性腫瘍の治療に際し、内部環境の制御は、腫瘍の性質あるいはそれを取りまく生体の反応の変化をもたらす可能性があり、前立腺癌をふくめた泌尿器系悪性腫瘍に対して、何らかの治療法のきっかけをつかむ一助となればと、現在勉強中である。新しい分野への挑戦は楽しいものであるが、その先の道を思うと、ようやく学問の扉の前に立った感があり、身の引き締まる思いがする。

謝 辞

今回、第1回北関東医学会奨励賞を受賞させていただきました。これまで、終始御指導御鞭撻を賜った、群馬大学医学部泌尿器科学教室、山中英壽教授に深謝いたします。また、直接また間接的に臨床および基礎研究をとにした泌尿器科医局の諸先生、泌尿器科学教室員の皆さんに感謝いたします。そして、基礎研究に関して直接の御指導をいただいた、帝国臓器製薬薬理研究部、本間誠次郎主席研究員に深謝いたします。

文 献

- 1) 鈴木和浩, 稲葉繁樹, 竹内弘幸ら. 前立腺肥大症における内分泌環境—血中性ホルモン濃度の加齢・前立腺サイズとの関係—. 日泌尿会誌 1992; 83: 664-671.
- 2) Suzuki K, Ito K, Ichinose Y, et al. Endocrine environment of benign prostatic hyperplasia: Prostate size and volume are correlated with serum estrogen concentration. Scand J Urol Nephrol 1995; 29: 65-68.
- 3) Suzuki K, Takezawa Y, Suzuki T, et al. Synergistic

- effects of estrogen with androgen on the prostate-effects of estrogen on the prostate of androgen-administered rats and 5-alpha-reductase activity. *Prostate* 1994; 25: 169-176.
- 4) Suzuki K, Ito K, Suzuki T, et al. Synergistic effects of estrogen and androgen on the prostate: Effects of estrogen on androgen- and estrogen-receptors, BrdU uptake, immunohistochemical study of AR, and responses to antiandrogens. *Prostate* 1995; 26: 151-163.
 - 5) Takezawa Y, Fukabori Y, Yamanaka H, et al. Effects of the new steroidal antiandrogen TZP-4238 on hormone-induced canine prostatic hyperplasia. *Prostate* 1992; 21: 315-329.
 - 6) 伊藤一人, 前立腺における estrogen 生成の証明. *日内分泌会誌* 1996; 72: 1021-1033.
 - 7) 原田信広, 脳の性分化および性行動の制御因子としてのエストロゲン合成酵素 (P-450・アロマターゼ) -その多様な生理機能と発現調節機構- *生化学* 1993; 65: 67-85.
 - 8) Suzuki K, Ito K, Tamura Y, et al. Effect of aromatase inhibitor, TZA-2209, on the prostate of androstenedione-treated castrated dogs: Changes in prostatic volume and histopathological findings. *Prostate* 1996; 28: 328-337.
 - 9) Suzuki K, Okazaki H, Ono Y, et al. Effect of dual inhibition of 5-alpha-reductase and aromatase on spontaneously developed canine prostatic hypertrophy. *Endocrine J* (submitted for publication).
 - 10) Radlmaier A, Eickenberg HU, Fletcher MS, et al. Estrogen reduction by aromatase inhibition for benign prostatic hyperplasia: Results of a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial using two doses of the aromatase-inhibitor atamestane. *Prostate* 1996; 29: 199-208.
 - 11) Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, et al. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-5930.
 - 12) Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptor α and β . *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
 - 13) Saunders PTK, Maguire SM, Gaughan J, et al. Expression of oestrogen receptor beta (ER β) in multiple rat tissues visualized by immunohistochemistry. *J Endocrinol* 1997; 154: R13-R16.
 - 14) Suzuki K, Ito K, Kurokawa K, et al. Expression and Degradation of Rat Androgen Receptor Following Castration, Testosterone Replacement and Anti-Androgens Administration: Analysis by Western Blot and Immunohistochemistry. *Tohoku J* (in press).
 - 15) Fukabori Y., Yan G., Yamanaka H, et al. Rapid induction of keratinocyte growth factor (FGF-7) and beta-actin after exposure of prostate stromal cells to androgen. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* 1994; 30A: 745-746.
 - 16) Suzuki T, Kurokawa K, Suzuki K, et al. In vivo effects of transurethral balloon laser prostatectomy on the canine prostate. *J Urol* 1994; 151: 1092-1095.