

尿路上皮腫瘍におけるアンドロゲン受容体の役割 — 膀胱癌治療へのホルモン療法応用の可能性 —

ロチェスター大学メディカルセンター病理・泌尿器・がんセンター

宮本 浩*

(受付日: 2022 年 12 月 28 日)

抄録:

膀胱癌が男性に約三倍多く発生することは広く知られている。世界的にみてもこの罹患率の性差に長年大きな変化はなく、また地域差もほとんどないことから、男性優位性を喫煙や有毒化学物質等の外部要因だけで説明するのは難しいと考えられる。一方、前立腺癌と同様に、尿路上皮腫瘍の病態生理においてもアンドロゲン受容体 (androgen receptor; AR) シグナルが関わることを示唆する報告が散見される。本稿においては、AR が膀胱腫瘍の発生・再発・進展に決定的な役割を果たす可能性について、主に前臨床モデルを用いて行った筆者自身の研究結果を中心に概説する。加えて、膀胱癌の標準的治療である BCG 膀胱療法・シスプラチン化学療法・放射線療法に対して、AR の活性化がそれぞれの治療抵抗性を誘導している可能性にも言及する。これらの所見から、膀胱癌患者において、抗アンドロゲン剤の単独での抗腫瘍効果や併用療法での感受性増強効果が期待されるところである。

(西日泌尿. 85 : 170-176, 2023)

キーワード: アンドロゲン受容体, 尿路上皮腫瘍, 発癌, 腫瘍進展, 治療抵抗性

1. はじめに

膀胱腫瘍の大部分は尿路上皮癌で、特に男性において頻度の高い癌腫の一つであり、世界的にみると新規患者数・死亡者数とも増加傾向にある¹⁾²⁾。臨床的には、膀胱腫瘍を表在型 (非筋層浸潤型) と筋層浸潤型に分けることができる。表在型腫瘍患者の生存率は極めて高いものの、経尿道的切除術 (Transurethral resection; TUR) 後に化学療法剤や BCG の膀胱内注入療法を行っても腫瘍再発が高率に起きることが問題となっている³⁾。一方、筋層浸潤癌は転移を伴うことも多く、しばしば集学的治療が必要となってくる⁴⁾。また、尿路上皮癌は上部尿路にも発生し、膀胱腫瘍に比べて浸潤病変として診断されることが多い⁵⁾。このように、尿路上皮腫瘍への新規治療法の確立や、現在使われている治療法に対する抵抗性の改善方法の開発が急務となっている。

膀胱腫瘍は女性に比べ男性に約三倍多く発生することが知られているが、この罹患率の性差に長年大きな変化

はなく、また地域差もほとんど認められない¹⁾²⁾。このことから、膀胱腫瘍の男性優位性には、喫煙や有毒化学物質等の外部要因だけでなく、内的因子の発癌への関与が考えられる。その一つとして、AR シグナルの関わりを示唆する報告が散見される。アンドロゲンは性ホルモンの一つで、核内受容体である AR に結合することで機能し、その生理的作用は多岐にわたる。本稿においては、AR が尿路上皮腫瘍の発生、進展、治療抵抗性に決定的な役割を果たす可能性について、主に前臨床モデルに基づく独自の実験結果を中心に概説する。

2. AR と尿路上皮腫瘍の発生・再発

化学発癌物質である N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) は、特にオスの齧歯類において確実に膀胱癌を誘導することが知られている。AR ノックアウト (ARKO) マウスを含む以下の六群 (各群 n=12) で、BBN 誘導性膀胱癌の発生を比較した (数値は 40 週での頻度): 1) Wild-type male (92 %); 2) Wild-type male with castration (50 %); 3) ARKO male (0 %); 4) ARKO male with dihydrotestosterone (DHT) supplement (25 %); 5) Wild-type female (42 %); 6) ARKO female (0 %)⁶⁾。膀胱癌発生に関する主な結果は、

*601 Elmwood Avenue, Box 626, Rochester, NY 14642, USA
TEL +1-585-275-8748, FAX +1-585-273-3637
E-mail hiroshi_miyamoto@urmc.rochester.edu

1) 既存の報告通り、オス・メスで発生率に差がある、2) 去勢オスでメスの発生率に近くなる、3) ARKO ではオス・メスともまったく癌ができない、4) ARKO のオスにアンドロゲンを投与すると一部に癌が発生する、であった。これらの所見から、AR が膀胱癌に必須であると考えられるが、ARKO + DHT の結果からはアンドロゲンによる既存の AR 以外の経路の関与の可能性が高い。

上述の Whole-body ARKO モデルの問題点は、表現型（血中テストステロン濃度も含めメスに近い）ばかりでなく、発癌物質の代謝に関わる肝・腎でも AR が機能していないことであった。つまり、BBN 代謝の差異が膀胱癌の発生頻度の違いにつながった可能性を否定できなかった。そこで、Uroplakin II-Cre マウスを用いて、尿路上皮に特異的な ARKO を作成し、同様の発癌実験を行った⁷⁾。オスの血中テストステロン濃度が同腹子と変わらないことも確認した。20 週で同腹子の 50% (8/16) に BBN 誘導性膀胱癌が見られたのに対し、ARKO では発癌がまったくなく (n=8)、二群間で有意差 (p=0.022) が認められた。この結果は、尿路上皮細胞の AR が発癌に重要であることを示唆している。

細胞株を使った In vitro での発癌実験も行った。SVHUC はヒト正常尿路上皮細胞から SV40 で不死化し確立されたもので、化学発癌物質の 3-methylcholanthrene (MCA) により発癌が誘導される⁸⁾。MCA 暴露後、発癌完了に約六週間を要するので、その間に薬剤とともに培養を続けると、それらの発癌に対する抑制（または促進）効果を評価できる。なお、SVHUC は AR を発現していなかったため、ヒト wild-type AR を過剰発現させた Stable subline (SVHUC-AR) とコントロールとして SVHUC-Vector を作成した⁹⁾。

まず、SVHUC-Vector および SVHUC-AR に MCA を暴露し、前立腺癌治療にも使われている抗アンドロゲン剤三種と六週間培養した後、腫瘍性形質転換の進行度合いをコロニー形成アッセイとマウス移植モデルで評価した¹⁰⁾。mock と比較して、flutamide, bicalutamide, enzalutamide にそれぞれ同程度の抑制効果が認められ、抗アンドロゲン剤による発癌制御が示された。同様に、テストステロンから DHT への変換を阻害し、前立腺肥大症等の治療にも処方される 5 α -reductase inhibitor 三種の効果を調べた¹¹⁾。テストステロンの追加投与の有無にかかわらず、finasteride, dutasteride, epristeride と mock と比べ有意差はなく、5 α -reductase inhibitor には尿路上皮発癌抑制効果はないことが示唆

された。

次に、AR シグナル経路の下流にあり、尿路上皮発癌に関わる因子の同定を試みた。グルクロン酸転移酵素（ヒト UGT/ マウス Ugt）のうち UGT1A サブタイプの一部が、タバコや芳香族アミン等の膀胱発癌物質の代謝・解毒に重要な働きをすることがわかっている¹²⁾。SVHUC-AR 細胞に DHT を投与すると UGT1A サブタイプの発現が低下した⁹⁾。またオスマウスの膀胱組織において、去勢による Ugt1a サブタイプ発現の上昇が見られた⁹⁾。同様に、尿路上皮細胞に強発現する転写因子で、膀胱癌を抑制する GATA3 の発現は、SVHUC-AR でのアンドロゲン投与により低下し、去勢オスマウスの膀胱では上昇した¹³⁾。転写因子である FOXO1 は癌抑制因子として機能し、PI3K/AKT シグナル経路の活性化に伴うリン酸化（p-FOXO1）によって不活性化される¹⁴⁾。SVHUC 細胞における AR の強制発現ならびに SVHUC-AR における DHT 投与は、FOXO1 の発現を下げ、p-FOXO1 の発現を増加させた¹⁵⁾。このように、尿路上皮細胞において AR の活性化が癌抑制因子の発現低下や不活化につながった。一方、尿路上皮の発癌を促進する転写因子のうち NF- κ B¹⁶⁾、ATF2¹⁷⁾、ELK1¹⁸⁾ の発現や活性が、SVHUC 細胞において AR の活性と相関した。

Silodosin は α_1 受容体選択的遮断薬の一つで、前立腺肥大症等に伴う排尿障害の治療に用いられている。SVHUC-AR 細胞において、silodosin が投与量依存的に ELK1 の発現を低下させた¹⁸⁾。さらに、silodosin は MCA による SVHUC-AR の発癌を抑制した¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、他の α_1 受容体選択的遮断薬の tamsulosin と naftopidil には同様の効果（ELK1 発現低下、発癌抑制）は認められなかった¹⁹⁾。

抗アンドロゲン療法（Androgen deprivation therapy; ADT）の膀胱腫瘍再発に対する効果をみるため、後ろ向き研究を行った。前立腺癌・膀胱癌両方を有する男性患者 162 例において、前者の治療に用いた ADT の有無で、後者の予後を調べたところ、コントロール群に比べて ADT 群の膀胱腫瘍再発リスクが有意に少なく、多変量解析では ADT が独立因子であった²⁰⁾。表在型膀胱腫瘍を有する ADT 患者のみに絞ると、TUR 検体での免疫染色で検出した AR の発現の有無が、ADT の効果と有意に相関した²¹⁾。このことから、特に AR 陽性の膀胱癌で、ADT が腫瘍再発防止に有用であることが示唆された。

3. AR と尿路上皮腫瘍の進展

AR シグナルの尿路上皮腫瘍進展における機能的役割を調べるにあたり、まず八つのヒト膀胱癌細胞株で PCR を行ったところ、二つ (UMUC3, TCCSUP) で AR の発現を確認できた⁶⁾。この二細胞株の内因性 AR の転写活性は、DHT により増強され、抗アンドロゲン剤である hydroxyflutamide が DHT の効果を打ち消した⁶⁾。そこで、機能性 AR を有する UMUC3・TCCSUP や AR 陰性細胞株に過剰発現させた Stable sublines (e.g. 5637-AR, 647V-AR, J82-AR) において、アンドロゲンの効果を調べた。アンドロゲン投与は細胞増殖⁶⁾²²⁾²³⁾ や遊走・浸潤能²³⁾ を促進させ、抗アンドロゲン剤がその効力を減弱させた。さらに、マウス移植モデルで、抗アンドロゲン剤による腫瘍増殖の抑制が確認された⁶⁾²³⁾。一方、アンドロゲン以外にも成長因子やサイトカインによる AR の活性化が知られている²⁴⁾。AR 陽性膀胱癌細胞での epidermal growth factor (EGF) による細胞増殖促進が見られたが、特に J82-AR の AR 転写活性には EGF と DHT の相乗効果が認められた²⁵⁾。これらの所見は、AR 活性化が尿路上皮腫瘍の増殖・進展を促すことを示唆している。

SVHUC-AR 細胞と同様に、AR 陽性膀胱癌細胞においても、AR シグナルがその発現や活性を調節することで腫瘍進展に関わる因子の同定を試みた。AR 活性と正の相関関係が見られたものに、ATF2¹⁷⁾、AKT²²⁾、bFGF⁶⁾、c-Fos²⁶⁾、EGF receptor (EGFR)²²⁾、ELK1²⁶⁾、ERBB2²²⁾、ERK²²⁾²⁷⁾、NF- κ B¹⁶⁾、VEGF⁶⁾、Wnt/ β -catenin²⁸⁾ があつた。一方、FOXO1 は DHT 投与または AR 過剰発現で不活化 (i.e. p-FOXO1 発現上昇) されるとともに、FOXO1 のノックダウンで細胞増殖が促進された¹⁵⁾。また、リボゾーム生合成に関わる BXDC2 の発現も AR 活性と逆相関し、ノックダウンにより細胞増殖の亢進・アポトーシスの低下が見られた²⁷⁾。よって、FOXO1 と BXDC2 は腫瘍進展抑制因子と考えられた。

発癌での効果と同様に、AR 陽性膀胱癌細胞においても、silodosin が ELK1 の発現を低下させ、細胞増殖を抑制した¹⁹⁾²⁹⁾。膀胱腫瘍患者の後ろ向き研究において、同時に前立腺肥大症に対して使用した α_1 受容体選択的遮断薬で progression-free survival を比較したところ、表在型 (TUR 後)・筋層浸潤型 (膀胱全摘除術後) どちらの解析でも、silodosin 投与群が tamsulosin と naftopidil を併せた群に比べ、予後が有意に良好であった¹⁹⁾。

4. AR と膀胱癌治療の感受性

AR の活性が、膀胱癌の標準的治療である BCG 膀胱注療法、シスプラチン化学療法、放射線療法に対する感受性を調節し得るかを調べた。

BCG に関しては、複数の実験モデルを用いて検証した³⁰⁾。まず、培養液に入れた BCG の膀胱癌細胞株内への取り込みを、PCR と蛍光抗体法で評価したところ、AR ノックダウン・過剰発現でそれぞれ増加・減少した。また、新たに確立した BCG 抵抗性細胞株では、AR の発現が上昇していた。メカニズムを解明するため、DNA マイクロアレイを用い、AR ノックダウン細胞で発現低下する遺伝子と BCG 抵抗性細胞株で発現上昇する遺伝子をスクリーニングした。共通した変化を示したもののうち、細胞内の細菌のエキソサイトーシスに関わる³¹⁾ことが知られている Rab27b に注目した。マウス膀胱癌細胞株の MB49 をマウス膀胱内に移植し、BCG 治療の効果をコントロール群と比べたところ、Rab27b ノックダウン (またはエキソサイトーシス阻害剤投与) で生存率が有意に向上し、AFB 染色で評価した腫瘍内の結核菌数も増加していた。これらの結果から、AR 活性化が Rab27b の発現を上昇させ、エキソサイトーシスを亢進することで、BCG が膀胱癌細胞内に留まりにくくなり、その治療効果が減弱する流れが示唆された。実際に BCG 治療を受けた表在型膀胱腫瘍を有する患者においては、TUR 検体での免疫染色で評価した AR および Rab27b が陽性だと再発率が有意に高いこともわかり、これらが BCG 感受性を予測するマーカーになり得ると考えられた。

シスプラチンの細胞障害性を、AR 陰性・陽性細胞株および AR 陽性細胞での mock・DHT 投与で比較すると、ともに前者で有意に強かった³²⁾。また、シスプラチン耐性細胞株では AR の発現上昇が認められた。実際、シスプラチンを含むネオアジュバント化学療法を膀胱全摘除術前に受けた筋層浸潤膀胱癌患者では、TUR 検体における AR の陽性率 (Responders 21% vs. Non-responders 45%; $p=0.087$) が、治療効果と逆相関する傾向が見られた³²⁾。さらに膀胱癌細胞において、AR シグナルの下流にあると思われる因子を調べたところ、AR 活性化が発現増加 (ELK1²⁹⁾)・発現減少 (BXDC2²⁷⁾、GULP1³³⁾)・不活化 (FOXO1¹⁵⁾³⁴⁾)につながるもので、シスプラチン抵抗性を引き起こしていた。これらのうち GULP1 については、クロマチン免疫沈降で AR がそのプロモーター領域に結合することを示した³³⁾。膀胱癌細胞において、AR シグナルにより発現や活性が上がる

表 1 尿路上皮腫瘍に対し AR を介しての関与が示唆される遺伝子・蛋白（独自の実験結果のみ）

分子	AR 活性化による正常尿路上皮または尿路上皮腫瘍細胞での変化	引き起こされる尿路上皮腫瘍への影響	文献
AKT	活性化	腫瘍進展促進	22
ATF2	発現上昇・核内移行・活性化	発癌・腫瘍進展促進	17
ATR	発現上昇	未検	36
β -catenin	核内移行・活性化	発癌・腫瘍進展促進	28
bFGF	発現上昇	腫瘍進展促進	6
BXDC2	発現低下	腫瘍進展促進、シスプラチン感受性低下	27
c-Fos	発現上昇	発癌・腫瘍進展促進	26
CHEK1	発現上昇	未検	36
c-myc	発現上昇	発癌・腫瘍進展促進	28
EGFR	発現上昇・活性化	発癌・腫瘍進展促進	22
ELK1	発現上昇・核内移行	発癌・腫瘍進展促進、シスプラチン感受性低下	18, 26, 29
ERBB2	発現上昇・活性化	発癌・腫瘍進展促進	22
ERK	活性化	腫瘍進展促進	22, 27
FOXO1	発現低下・不活化	発癌・腫瘍進展促進、シスプラチン感受性低下	15, 34
GATA3	発現低下	発癌促進	13
GULP1	発現低下	シスプラチン感受性低下	33
NF- κ B	発現上昇・核内移行・活性化	発癌・腫瘍進展促進、シスプラチン感受性低下	16, 32
PARP-1	発現上昇	未検	36
Rab27b	発現上昇	腫瘍細胞からの BCG 排出促進	30
UGT1A	発現低下	発癌促進	9
VEGF	発現上昇	腫瘍進展促進	6

NF- κ B も、シスプラチン耐性に関与することが報告されている³⁵⁾。一方, ELK1 発現を低下させる silodosin は、シスプラチン感受性を亢進させた²⁹⁾。

AR 活性と放射線療法感受性の関係を膀胱癌細胞株で調べた³⁶⁾。照射の細胞障害性は、AR ノックダウン細胞でより強く、AR 陽性細胞での DHT 投与で減弱した。放射線耐性膀胱癌細胞株では、AR の発現が上昇していた。DNA 修復が放射線照射に対する細胞応答にきわめて重要であるが、膀胱癌細胞において、抗アンドロゲン剤である hydroxyflutamide が、DNA 二重鎖切断の証明となる γ H2AX の解離を遅らせ、修復遺伝子（*e.g.* *ATR*, *CHEK1*, *PARP-1*）の発現を低下させた。

以上の所見は、AR 活性化が BCG・シスプラチン・放射線療法に対する抵抗性を誘導すること示唆するものである。

5. 結 語

AR 活性化が尿路上皮の発癌、尿路上皮腫瘍の増殖・

進展、および膀胱癌標準治療の抵抗性を助長することを示す実験結果の概要を記した。また、尿路上皮腫瘍に対して AR シグナルを介しての関与が示唆される遺伝子・蛋白を表 1 にまとめた。

AR の生理的作用は多岐にわたるが、病的疾患では前立腺癌増殖への関与がよく知られており、抗アンドロゲン療法が広く使用されている。今回示した所見から、AR 陽性膀胱癌患者において、抗アンドロゲン剤の単独での再発防止・抗腫瘍効果または併用療法での BCG・シスプラチン・放射線感受性増強効果が期待されるところである。

文 献

- 1) Torre, L. A. et al.: Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin. **65**: 87-108, 2015.
- 2) Sung, H. et al.: Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin.

- 71 : 209–249, 2021.
- 3) Chou, R. et al. : Intravesical therapy for the treatment of nonmuscle invasive bladder cancer : a systematic review and meta-analysis. *J. Urol.* **197** : 1189–1199, 2017.
- 4) Patel, V. G. et al. : Treatment of muscle-invasive and advanced bladder cancer in 2020. *CA Cancer J. Clin.* **70** : 404–423, 2020.
- 5) Roupr  t, M. et al. : European Association of Urology guidelines on upper urinary tract urothelial carcinoma : 2020 update. *Eur. Urol.* **79** : 62–79, 2021.
- 6) Miyamoto, H. et al. : Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. *J. Natl. Cancer Inst.* **99** : 558–568, 2007.
- 7) Hsu, J. W. et al. : Decreased tumorigenesis and mortality from bladder cancer in mice lacking urothelial androgen receptor. *Am. J. Pathol.* **182** : 1811–1820, 2013.
- 8) Reznikoff, C. A. et al. : Neoplastic transformation of SV40-immortalized human urinary tract epithelial cells by in vitro exposure to 3-methylcholanthrene. *Carcinogenesis*. **9** : 1427–1436, 1988.
- 9) Izumi, K. et al. : Androgen receptor signals regulate UDP-glucuronosyltransferases in the urinary bladder : A potential mechanism of androgen-induced bladder carcinogenesis. *Mol. Carcinogen.* **52** : 94–102, 2013.
- 10) Kawahara, T. et al. : Enzalutamide as an androgen receptor inhibitor prevents urothelial tumorigenesis. *Am. J. Cancer Res.* **7** : 2041–2050, 2017.
- 11) Nagata, Y. et al. : 5 α -Reductase inhibitors do not prevent the development and progression of urothelial cancer. *Bladder Cancer*. **6** : 481–488, 2020.
- 12) Tang, Y. et al. : UDP-glucuronosyltransferase-mediated metabolic activation of the tobacco carcinogen 2-amino-9H-pyrido [2,3-b] indole. *J. Biol. Chem.* **287** : 14960–14972, 2012.
- 13) Li, Y. et al. : GATA3 in the urinary bladder: suppression of neoplastic transformation and down-regulation by androgens. *Am. J. Cancer Res.* **4** : 461–473, 2014.
- 14) Arden, K. C. : FoxOs in tumor suppression and stem cell maintenance. *Cell* **128** : 235–237, 2007.
- 15) Ide, H. et al. : FOXO1 as a tumor suppressor inactivated via AR/ER β signals in urothelial cells. *Endocr. Relat. Cancer*. **27** : 231–244, 2020.
- 16) Inoue, S. et al. : Nuclear factor- κ B promotes urothelial tumorigenesis and cancer progression via cooperation with androgen receptor signaling. *Mol. Cancer Ther.* **17** : 1303–1314, 2018.
- 17) Inoue, S. et al. : ATF2 promotes urothelial cancer outgrowth via cooperation with androgen receptor signaling. *Endocr. Connect.* **7** : 1397–1408, 2018.
- 18) Inoue, S. et al. : ELK1 promotes urothelial tumorigenesis in the presence of an activated androgen receptor. *Am. J. Cancer Res.* **8** : 2325–2336, 2018.
- 19) Nagata, Y. et al. : Effects of α 1-adrenergic receptor antagonists on the development and progression of urothelial cancer. *Am. J. Cancer Res.* **10** : 4386–4398, 2020.
- 20) Izumi, K. et al. : Androgen deprivation therapy prevents bladder cancer recurrence. *Oncotarget* **5** : 12665–12674, 2014.
- 21) Izumi, K. et al. : Expression of androgen receptor in non-muscle-invasive bladder cancer predicts the preventive effect of androgen deprivation therapy on tumor recurrence. *Oncotarget* **7** : 14153–14160, 2016.
- 22) Zheng, Y. et al. : Dihydrotestosterone upregulates the expression of epidermal growth factor and ERBB2 in androgen receptor-positive bladder cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer*. **18** : 451–464, 2011.
- 23) Kawahara, T. et al. : Enzalutamide inhibits androgen receptor-positive bladder cancer cell growth. *Urol. Oncol.* **34** : 432.e15–432.e23, 2016.
- 24) Culig, Z. et al. : Androgen receptor activation in prostatic tumor cell lines by insulin-like growth factor-I, keratinocyte growth factor and epidermal growth factor. *Cancer Res.* **54** : 5474–5478, 1994.
- 25) Izumi, K. et al. : Epidermal growth factor induces bladder cancer cell proliferation through activation of the androgen receptor. *Int. J. Oncol.* **41** : 1587–1592, 2012.
- 26) Kawahara, T. et al. : ELK1 is up-regulated by

- androgen in bladder cancer cells and promotes tumor progression. *Oncotarget*. **6** : 29860-29876, 2015.
- 27) Jiang, G. et al. : Identification of BXDC2 as a key downstream effector of the androgen receptor in modulating cisplatin sensitivity in bladder cancer. *Cancers*. **13** : 975, 2021.
- 28) Li, Y. et al. : Androgen activates β -catenin signaling in bladder cancer cells. *Endocr. Relat. Cancer*. **20** : 293-304, 2013.
- 29) Kawahara, T. et al. : Silodosin inhibits the growth of bladder cancer cells and enhances the cytotoxic activity of cisplatin via ELK1 inactivation. *Am. J. Cancer Res*. **5** : 2959-2968, 2015.
- 30) Mizushima, T. et al. : Androgen receptor signaling reduces the efficacy of Bacillus Calmette-Guérin therapy for bladder cancer via modulating Rab27b-induced exocytosis. *Mol. Cancer Ther.* **19** : 1930-1942, 2020.
- 31) Bishop, B. L. et al. : Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat. Med.* **13** : 625-630, 2007.
- 32) Kashiwagi, E. et al. : Androgen receptor activity modulates responses to cisplatin treatment in bladder cancer. *Oncotarget*. **7** : 49169-49179, 2016.
- 33) Teramoto, Y. et al. : Androgen receptor signaling induces cisplatin resistance via down-regulating GULP1 expression in bladder cancer. *Int. J. Mol. Sci.* **22** : 10030, 2021.
- 34) Ide, H. et al. : FOXO1 inactivation induces cisplatin resistance in bladder cancer. *Cancer Sci*. **111** : 3397-3400, 2020.
- 35) Ito, Y. et al. : Down-regulation of NF kappa B activation is an effective therapeutic modality in acquired platinum-resistant bladder cancer. *BMC Cancer*. **15** : 324, 2015.
- 36) Ide, H. et al. : Androgen receptor signaling reduces radiosensitivity in bladder cancer. *Mol. Cancer Ther.* **17** : 1566-1574, 2018.

ROLE OF ANDROGEN RECEPTOR SIGNALING IN UROTHELIAL TUMOR : POTENTIAL APPLICATION OF HORMONAL THERAPY TO BLADDER CANCER TREATMENT

HIROSHI MIYAMOTO

Department of Pathology & Laboratory Medicine, Department of Urology, and James
P. Wilmot Cancer Institute, University of Rochester Medical Center, NY, USA

Abstract :

It has been well known that men have a substantially higher risk of developing bladder cancer than women. Remarkably, this sex-specific disparity has remained unchanged for many years, and its regional differences throughout the world are scarcely noticed. It is therefore difficult to explain the male dominance in the incidence of bladder cancer solely by exogenic factors, such as cigarette smoke and exposure to industrial work-related chemicals. As has been well documented in prostate cancer, emerging evidence indicates the involvement of the androgen receptor (AR) signaling pathway in the pathophysiology of urothelial cancer. In the present article, I mainly describe my own preclinical data suggesting that AR plays a critical role in urothelial tumorigenesis and tumor progression. In addition, I summarize and discuss available data suggesting that AR activation results in the induction of resistance to the conventional non-surgical treatment for bladder cancer, including intravesical BCG immunotherapy, cisplatin-based chemotherapy, and radiotherapy. Based on the current observations, the anti-tumor activity of anti-androgens as monotherapy, as well as their modulation of the efficacy of the conventional treatment as combined therapy, in patients with bladder cancer is anticipated.

(Nishihon J. Urol. **85** : 170-176, 2023)

key words : androgen receptor, urothelial cancer, carcinogenesis, tumor progression, therapeutic resistance
