PP-097 前立腺癌細胞のホルモン不応性獲得におけるhigh mobility group protein AT-hook 1 (HMGA1) の役割についての検討

京都府立医科大学医学部泌尿器科学¹⁾, ジョーンズホプキンス大学医学部病理学教室²⁾

竹内 一郎¹⁾, 高羽 夏樹¹⁾, Alan Meeker²⁾, 平岡 健児¹⁾, 藤原 淳¹⁾, 安田 考志¹⁾, 矢野 公大¹⁾, 間山 大輔¹⁾, 沖原 宏治¹⁾, 浮村 理¹⁾, 水谷 陽一¹⁾, 河内 明宏¹⁾, 三木 恒治¹⁾

【目的】HMGA1は核マトリックス蛋白のひとつで、胎生期には種々の組織で豊富に発現しているが、成熟組織ではほとんど発現していない。前立腺癌では染色体異常の多いものにHMGA1が豊富に発現しており、進展に関与していると報告されている。今回我々は、前立腺癌細胞のホルモン不応性獲得におけるHMGA1の役割を検討した。【方法】LNCaP, DU145, PC-3と、LNCaPにコントロールベクターを導入した細胞株(LNCaP+EV), HMGA1を強制発現させた細胞株(LNCaP+H1)を用いた。HMGA1の発現量を定量RT-PCR, ウェスタンブロットで測定の上、無アンドロゲン培地下にdihydrotestosterone (DHT)を各種濃度(0~10nM)に添加し、WST-8 assayで細胞増殖測定を行った。また、LNCaPを無アンドロゲン下で継続培養しホルモン不応性となった細胞株(LNCaP AI)につきHMGA1の発現量を測定した。【結果】HMGA1の発現量はLNCaP:LNCaP+EV:DU145:LNCaP+H1:PC-3=1:1:2:3:4であった。DHT高濃度下(0.1~10nM)ではLNCaP+H1とLNCaP+EVとの間に細胞増殖に大きな差はなかったが、低濃度下(0~0.01nM)ではLNCaP+H1の方がLNCaP+EVに比し増殖速度が早かった。LNCaP AIにおけるHMGA1の発現量はLNCaPの約3倍であった。【結論】前立腺癌においてHMGA1がアンドロゲン不応性獲得に関与している可能性が示唆された。

PP-098 後天性腎嚢胞の発生と癌化におけるAKT/mTOR signalとGli1の関与

岩手医科大学医学部泌尿器科¹⁾, 八戸市民病院泌尿器科²⁾

小松 淳¹⁾, 近田 龍一郎¹⁾, 杉村 淳¹⁾, 大澤 泰介¹⁾, 常磐 傑¹⁾, 兼平 貢¹⁾, 相馬 文彦²⁾, 藤岡 知昭¹⁾

腎細胞癌(RCC)を合併する後天性嚢胞腎(ACDK)では、肥大した尿細管あるいは嚢胞壁でHGF/met signalやHIF2、HIF-1 α 、NF- κ B、vimentin、snailの発現が亢進しており、これが嚢胞の発生から癌化に深く関与するであろうことを報告してきた。今回はHIF-1 α 、NF- κ B、vimentin、snailの活性化に関係するAKT、ERK、mTOR、Gli1の発現について検討を行った。用いた腎組織は、腎細胞癌を合併するACDK 27腎、限局性腎細胞癌正常部10腎(正常コントロール)である。AKT、ERK、mTOR(以上はリン酸化=活性化したものを認識)、Gli1は免疫染色にて局在をみた。正常腎ではAKT、ERK、mTOR、Gli1の発現が一部の尿細管に観察された。ACDKでは拡張した尿細管の一部と嚢胞にAKT、mTOR、Gli1の発現が亢進していたが、ERKは嚢胞での発現は軽度であった。癌部ではpapillary RCCにおいてAKTやmTOR、Gli1の発現が亢進していた。今回の結果よりAKT signalがNF- κ BやmTORの活性化を通してHIF-1 α やsnail発現を亢進し後天性嚢胞の形成から癌化特にpapillary RCCの発生に関与していると考えられた。Snailの発現に関与するGli1も同様な発現の変化を示し、epithelial-mesenchymal transitionが後天性嚢胞の発生と癌化に重要な役割を演じていると思われた。

PP-099 Tailor-made approach to RCC chemotherapy using the tumor explant model

近畿大学医学部泌尿器科学

マルコ デベラスコ, 田中 基幹, 植村 天受

Recent advances in chemotherapy have introduced battery receptor tyrosine kinase and mTOR inhibitors targeting renal cell carcinoma (RCC). In this experiment, we propose a new in vivo model of "tailor-made chemotherapy" aimed at predicting the right treatment for an individual patient. Fragments of surgically resected clear cell RCC were transplanted subcutaneously into nude mice and treated with bevacizumab, RAD001 or both. Treatment with RAD001 and a combination of the two resulted in significant tumor growth suppression compared to the untreated control ($p < 0.05$). Furthermore, before and after treatment resulted in significant size reduction only for the RAD001 treatment group ($p < 0.01$). PCNA, p-AKT and Phospho-p70 S6 K analysis showed decreased expression only in tumor samples from mice treated with RAD001. These findings therefore suggest that treatment with RAD001 may have a possible beneficial therapeutic advantage for this individual. Thus, this model presents a new platform in the development of personalized medicine.

PP-100 腎癌におけるメバロン経路の関与

群馬大学医学部附属病院泌尿器科

小池 秀和, 森川 泰如, 古谷 洋介, 関根 芳岳, 松井 博, 鈴木 和浩

【諸言】近年さまざまな癌において、メバロン経路の関与が指摘され、これをターゲットとした抗癌作用も報告されている。今回われわれは腎癌細胞、臨床腎癌組織において、HMG-CoA reductase 阻害剤であるstatinや、コレステロール合成に関与する酵素であるFDFT1 (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase)の関与につき検討した。【方法】最初に腎癌細胞caki1においてstatinの効果を検討した。次にCaki1においてFDFT1 (farnesyl-diphosphate farnesyltransferase) mRNAの発現を確認し、FDFT1遺伝子に対するsiRNA導入によるCaki1の細胞増殖への影響につき検討した。最後に臨床腎癌組織におけるFDFT1のmRNA発現をreal time PCRにて定量した。【結果】Caki1において、statinにより細胞増殖が抑制され、IGF receptor mRNAの発現抑制が認められた。IGFによりFDFT1 mRNAの発現が増加した。FDFT1遺伝子に対するsiRNA導入によりCaki1の細胞増殖が抑制された。臨床腎癌組織においては、腎癌組織では正常腎組織に比し、FDFT1 mRNAが有意に多く発現していたが、局所浸潤(T)、静脈浸潤(V)、遠隔転移(M)別では特に発現量に差はなかった。【結語】statinは腎癌細胞増殖に影響を与え、FDFT1は腎癌の発生に関与している可能性が示唆された。