O-96

アンドロゲン依存癌のアポトーシス

千葉大学¹⁾, ジョンスホプキンス大学²⁾
古谷雄三¹⁾, 島崎淳¹⁾, John Isaacs²⁾

【目的】最近正常前立腺や前立腺癌細胞がアンドロゲン除去により消失するのはアポトーシス（プログラム細胞死）と呼ばれる、病的状態である壊死（ネクローシス）とは違う経路を通ることが示されている。そこでアンドロゲン依存性の喪失にアポトーシスがどのように関与しているかを調べるためアンドロゲン依存性のマウス乳癌をモデルに検討した。

【方法】無血清培地でアンドロゲン依存性を示すマウス乳癌であるシオノギ癌SC115細胞を使い、細胞数の減少時におけるアポトーシスの関与を形態的、分子生物学的に、またアポトーシス関連遺伝子の発現の変化を経時的に調べた。

【結果】SC115細胞をテストステロンを含まない無血清培地で培養すると徐々に細胞数が減少していった。形態的にテストステロン無添加では核が濃縮しており、SC115よりDNAを抽出しゲル上で電気泳動するとアポトーシスに特徴的な断片化（ラダー）を認め、細胞減少がアポトーシスによることが示された。SC115細胞よりRNAを抽出し遺伝子の発現をノザンプロット法でみるとアポトーシス関連遺伝子であるカルモジュリン、glucose regulated protein-78の発現が亢進していた。

【結論】ホルモン依存癌の依存性の消失にアポトーシスの有無が関与することが示唆された。SC115はアポトーシスの経路を調べるのに有用なモデルと思われる。

O-97

**N-(4-hydroxyphenyl) retinamideのヒト前立腺癌細胞における
urokinase-type plasminogen activatorおよびplasminogen activator
inhibitor-1に対する影響**

広島大学¹⁾, University of Chicago²⁾
田辺徹行¹⁾, 碓井 亜¹⁾, Daniel B. Rukstalis²⁾

【目的】合成レチノイドのN-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR)は前立腺癌細胞の転移抑制作用を有することが指摘されているが、その機構については明らかではない。今回、癌転移に重要な役割を果たすurokinase-type plasminogen activator (uPA)およびそのインヒビターのplasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)を指標として、4-HPRの転移抑制能の有無について検討した。

【方法】ヒト前立腺癌培養細胞株(PC3、TSU-PR1)を用い、 10^{-8} ~ 10^{-6} Mの4-HPR添加による培地中および細胞内のuPA、PAI-1濃度をELISAおよびchromogenic functional assayにてそれぞれ測定すると共に、PC3およびTSU-PR1におけるuPA、PAI-1のmRNA発現量を検索した。

【結果】PC3、TSU-PR1におけるuPA、PAI-1のmRNA発現量は濃度依存性に増加を認めた。PC3とTSU-PR1の培地中および細胞内uPA、PAI-1濃度は 10^{-6} Mの4-HPR添加によって有意に増加したが、総和として測定した生物学的uPA活性は抑制された。

【結論】uPA活性の抑制が4-HPRによる前立腺癌の転移抑制の一因であることが示唆された。