O-273 前立腺特異的かつ強力な遺伝子発現法の開発とその前立腺癌遺伝子治療への応用

京都大学医学部泌尿器科¹、同・神経細胞薬理²、

大阪バイオサイエンス研究所³

清川岳彦^{1,2}、寛善行¹、吉田修¹、成宮周²、垣塚彰^{2,3}

癌の遺伝子治療において、治療遺伝子を癌選択的に効率よく発現させる方法の一つとして、組織特異的に発現する遺伝子の発現制御領域を利用する方法がある。我々は、前立腺癌の遺伝子治療に用いることを目的とし、PSA遺伝子の解析を行い、約5300bpのpromoter領域にて、PSAを産生する前立腺癌細胞LNCaP特異的にリポーター遺伝子を発現させることが可能だが、その発現量はCMV promoterの1%以下で、非常に低値であるという結果を得た。そこで、この前立腺特異性を維持しつつ、発現量が高めるため、転写を利用した発現増幅法を考案した。すなわち、PSA promoter制御下に転写活性化因子であるGAL4-VP16融合遺伝子を発現させ、それにより、同時に導入したGAL4 responsive elementを含んだminimal promoter制御下の治療遺伝子の発現を増幅させるというものである。この方法で、特異性を維持しつつ、非常に強力なCMV promoterに匹敵する発現が可能となった。さらに、この方法を用い、治療遺伝子としてExpanded-polyglutamine (ハンチントン舞蹈病等の遺伝性神経変性疾患の原因遺伝子に共通に見られ、神経細胞のみならず、癌を含めた各種細胞に発現量依存的にアポトーシスを引き起こす。)を発現させ、LNCaP細胞特異的にアポトーシスを引き起こすことが可能であった。

O-274 Cloning and characterization of ARA55

産業医科大学¹⁾、Univ. of Rochester²⁾

藤本直浩¹⁾、乾 重樹²⁾、松本哲朗¹⁾、C. Chang²⁾

【目的】最近、種々のステロイドホルモンレセプターに対するcofactorがクローニングされており、それらはステロイドホルモンの作用発現に重要な働きをしている。我々は、androgen receptor (AR)に対するcofactorのクローニングを目的とした。

【方法】mutated AR877(T877S ARm)のC-terminal regionをbaitとして、yeast two hybrid systemを用いてヒト前立腺のcDNA libraryをスクリーニングした。

【結果】ARとリガンド依存性にinteractionする6個のクローンを得た。その中のひとつ(ARA55)は、444個のアミノ酸からなり、分子量は約55 kDaで、ヒトではこのクローンの報告はないが、mouse hic5に酷似したアミノ酸配列を持っていた。ARA55の主な機能はステロイドレセプターの転写活性の増強であり、ARにおいては5倍以上、glucocorticoidやprogesterone receptorにおいては約3倍の転写活性増強がみられた。mutated ARにおいては、androgenだけではなくestrogen、hydroxyflutamide、progesteroneによる転写活性も増強した。さらにARA55はTGFbetaによって発現が増加し、またTGFbetaはARの転写活性を増強することにより、TGFbeta→ARA55発現増加→AR転写活性増強という経路の存在が示唆された。

O-275 TREATMENT OF PROSTATE CANCER WITH TRANSRECTAL FOCUSED ULTRASOUND : FIRST CLINICAL RESULTS.

* Edouard Herriot Hospital, Lyon, France - ** Inserm U 281, Lyon, France

*A. Gelet, ** J.Y. Chapelon, *R. Bouvier, **R. Souchon, *C. Pangaud, **D. Cathignol, *J.M. Dubernard.

INTRODUCTION : The aim of this study was to evaluate the efficacy and the safety of transrectal High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in organ-confined prostatic cancer treatment.

METHODS : 30 patients with clinical stage T1c (13) and T2 (17) prostatic cancers who were no suitable candidates for radical prostatectomy (mean age 71.5 years) were treated with two different models of Ablatherm® (EDAP Technomed). The second model incorporates several additional safety devices. The prostate was treated in one (3 patients), 2 (19 patients), 3 (6 patients) or 4 sessions (2 patients), under spinal (61 sessions) or general anaesthesia (6 sessions).

RESULTS : In the first series complications occurred in 9 cases out of 14 : early complications in 7 patients (rectal burn 3, urinary retention 2, transient incontinence 2) and late complications in 4 (incontinence 1, bladder neck stenosis 3). The mean PSA level pre-treatment was 12 ng/ml. The median Nadir value (1.70 ng/ml) was achieved at 6 months and the mean final PSA value was 3.3 ng/ml (mean follow-up 720 days). No residual cancer was found in 6 patients. Residual cancer was found in 8 patients : 4 required adjuvant therapy (orchidectomy 2, radiation therapy 2), an additional treatment was deferred in 4 patients with PSA value under 3 ng/ml.

In the second series, complication occurred in only 6% (1 out of 16) : 1 bladder neck stenosis. The mean PSA pretreatment level was 7.42. The median Nadir value (2.13 ng/ml) was obtained at 2 months and the mean final PSA value was 3.9. Residual cancer was found in 4/16 (25%) patients : 1 required radiation therapy, additional HIFU session was deferred in 3 patients with PSA level under 3 ng/ml.

CONCLUSION : The morbidity associated with HIFU treatment is minimal. The preliminary data suggest that HIFU presents an attractive therapeutic alternative for selected patients with localised PCA.

O-276 LOCAL CONTROL OF PROSTATE CANCER WITH HIFU: PRELIMINARY RESULTS OF FRENCH MULTICENTRIC STUDY

Hôpital Edouard Herriot, France¹⁾, INSERM U281, France²⁾

Hôpital St Louis, France³⁾, Institut Montsouris, France⁴⁾

Gelet Albert¹⁾, Chapelon Jean-Yves²⁾, Desgranchamps François³⁾,

Leduc Alain¹⁾, Guillonnet Bertrand⁴⁾, Vallancien Guy⁴⁾

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of the treatment of local prostatic carcinoma by High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) delivered by transrectal probe.

MATERIAL AND METHOD: In this study involving 3 centers, 52 patients, mean age 71 with clinically localized prostatic carcinoma, were treated under general or spinal anesthesia with Ablatherm™ (EDAP-TMS) (mean number of shots 248, mean duration 45min, mean number of sessions 2.3). After the treatment, the patients had sextant control biopsies at 186 days (mean value).

RESULTS: The table below shows the number of patients where residual cancer was found:

Stage	Number of patients	Patients with negative Bx	Patients with positive Bx
T1a	2	1	1
T1b	4	3	1
T1c	19	13	6
T2a	10	8	2
T2b	11	4	7
T2c	6	3	3
All stages	52 (100%)	32 (61%)	20 (39%)
	PSA before HIFU	9.6	11.5
	Nadir PSA	2.5	5.5
	PSA after HIFU	3.5	11.6

When repeat biopsy data is available (28 patients out of 52) residual cancer was found in 11 (39%) of the patients. On the average PSA Nadir is reached 122 days after the treatment.

CONCLUSION: Ablatherm™ can neutralise positive biopsies in the prostatic local cancer in over 60% of patients. Planned technological improvements will further improve the results. HIFU treatment could be offered for patients who cannot or would not benefit from Radical Prostatectomy. Further studies are necessary to conclude on the role of HIFU treatment.