O-5 アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞に対する変異型ヘルペスウィルスの抗腫瘍効果

慶應義塾大学 医学部 泌尿器科¹⁾
慶應義塾大学 医学部 生理学教室²⁾

大東 貴志¹⁾ 小山 政史¹⁾ 矢崎 貴仁²⁾ 植村 慶一²⁾ 村井 勝¹⁾

【目的】増殖腫瘍細胞で特異的に複製増殖するように遺伝子組み換えを行った変異型herpes simplex virus (G207)を用いて、アンドロゲン非依存性前立腺癌細胞における感受性ならびに抗腫瘍効果をin vitroおよびin vivoで検討した。【方法】まず、アンドロゲン非依存性培養ヒト前立腺癌細胞株PC-3、DU-145を用いてG207に対する感受性をin vitroで解析した。次いでヌードマウス皮下に両細胞を移植したモデルを用いて、G207を腫瘍内に注射した後の腫瘍内の分布および抗腫瘍効果を評価した。【結果】G207をmultiplicity of infection (MOI) 0.1にて培養上清に加えたところ、PC-3、DU-145に対して著明な殺細胞効果を示し、1週間で生存細胞は0となった。皮下腫瘍モデルへの腫瘍内投与ではcontrol群と比較してG207投与群では有意に(P<0.005)腫瘍体積が減少しており、X-gal染色では腫瘍細胞内に強いウィルスの局在が示された。【総括】以上のことから変異型ヘルペスウィルスG207はヒト前立腺癌細胞に対し明らかな抗腫瘍効果を示し、現在有効な治療法のないアンドロゲン非依存性前立腺癌の新たな治療法となる可能性が示唆された。

動物実験 ウィルス治療 抗腫瘍効果

O-6 前立腺癌におけるゲルソリンの発現及び機能解析

大阪大学大学院 医学系研究科 臓器制御医学器官制御外科学(泌尿器科)¹⁾
大阪大学大学院 医学系研究科 病理病態学²⁾

西村 和郎¹⁾ 原田 泰規¹⁾ 佐藤 英一¹⁾ 時実 孝至¹⁾ 小野 豊¹⁾ 福井 辰成¹⁾
高山 仁志²⁾ 申 勝²⁾ 安永 豊¹⁾ 野々村 祝夫¹⁾ 青笹 克之²⁾ 奥山 明彦¹⁾

【目的】前回(第87回)の本学会において、我々はゲルソリンがアンドロゲンレセプター (AR) の共役因子として作用する事を報告した。今回、前立腺癌におけるゲルソリンの発現および機能解析を行ったので報告する。【方法】1. 前立腺摘除標本を用いて、抗ゲルソリン抗体、抗AR抗体による免疫組織染色を行った。3. ARとゲルソリンを細胞株に強制発現させ、種々のリガンド存在下におけるARの転写活性を、ルシフェーゼリポーター遺伝子アッセイにより測定した。【結果】1. 前立腺全摘除標本において、ゲルソリンは非癌部領域では主に間質細胞に発現し、腺管細胞には発現していなかった。癌部領域では、比較的高分化な癌細胞で発現を認めず、その周囲の間質細胞で発現を認めた。低分化な癌細胞では、不均一な発現を認めた。一方、ARは間質細胞、腺管細胞共に発現し、高分化な癌細胞で発現が亢進し、低分化な癌細胞で発現が低下していた。2. ゲルソリンの強制発現により、ARのリガンド依存的な転写活性は促進された。【考察】1. 前立腺の間質細胞において、ゲルソリンはARの転写活性を促進し、間質から上皮へのシグナルに影響を及ぼす可能性、2. ARが低レベルの癌細胞においては、ゲルソリンがARの転写活性を促進し、増殖に影響を及ぼす可能性が示唆された。

前立腺癌 ゲルソリン アンドロゲンレセプター

O-7 ヒト前立腺癌における第10染色体短腕上の癌抑制遺伝子の探索

東京大学 医学部 泌尿器科¹⁾
国立ガンセンター腫瘍遺伝子研究部²⁾

福原 浩¹⁾ 村上 善則²⁾ 関谷 剛男²⁾ 北村 唯一¹⁾

【目的】ヒト前立腺癌においては、第10染色体の長腕、ならびに短腕のヘテロ接合性の消失が高頻度に認められ、癌抑制遺伝子の存在が示唆されている。このうち、第10染色体長腕に関しては、q 23領域から神経膠腫の癌抑制遺伝子 PTEN/MMAC1 遺伝子が単離され、前立腺癌培養細胞においても、この遺伝子の異常が報告されている。我々は、第10染色体短腕に注目し、第10染色体短腕断片を前立腺癌培養 PPC-1 に微小核移入法を用いて導入することにより、PPC-1 細胞の腫瘍原性、ならびに軟寒天培地中コロニー形成能が抑制されることを見だし、17 cM の領域に癌抑制遺伝子の存在が示唆されることを報告した。今回、癌抑制遺伝子の存在が示唆される領域をさらに限局化するため、検討を行った。【方法】第10染色体短腕の様々な部分断片を、前立腺癌培養細胞 PPC-1 に導入し、計47種類の移入細胞を作成した。そのうちの8クローンをマウスに皮下注射し、移入細胞の腫瘍原性を検討した。【結果】4クローンがPPC-1と同様の強い腫瘍原性を示した一方、4クローンでは腫瘍原性が抑制された。【総括】4種の抑制クローンに共通して移入された5.6 cM の領域に PPC-1 細胞の悪性形質を抑制する遺伝子が存在することが示唆された。

前立腺癌 癌抑制遺伝子

O-8 アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌同所移植モデルにおけるインターロイキン-8 (IL-8)発現の意義

高知医科大学 医学部 泌尿器科¹⁾
テキサス大学M.D.アンダーソン癌センター²⁾

井上 啓史¹⁾ Dinney Colin P.n.²⁾ 執印 太郎¹⁾

【目的】血管新生は、腫瘍増殖、転移と密接な関係を有する。今回、前立腺癌におけるインターロイキン-8 (IL-8)の血管新生、腫瘍増殖、浸潤さらには転移に対する意義を検討した。【対象と方法】アンドロゲン非依存性ヒト前立腺癌細胞株PC3-PにIL-8センスcDNAを、また高転移性細胞株PC3M-LN4にはIL-8アンチセンスcDNAを遺伝子導入し、In vitroで、これら遺伝子導入細胞株における血管新生因子の発現を検討した上で、Invasion assay等の腫瘍細胞浸潤系モデル実験を行った。In vivoでは、これら遺伝子導入細胞株による同所移植モデルを用いて、腫瘍形成能、および転移能への影響を検討し、獲得腫瘍における血管新生因子の発現を免疫組織化学、In situ hybridizationにて解析した。【結果】IL-8の発現は、In vitroにて、細胞外基質分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼタイプ9 (MMP-9)の発現および腫瘍細胞の浸潤能を制御していた。また、In vivoにては血管新生、さらにはMMP-9の発現を介して、腫瘍増殖、転移とも密接な相関性を認めた。【結論】IL-8は、血管新生さらにはMMP-9の発現を介して、腫瘍の増殖、浸潤、転移を制御している可能性が示唆された。

前立腺癌 IL-8 血管新生