O-13 前立腺癌のホルモン非依存性進展および抗癌剤耐性におけるTRPM-2高発現の意義

神戸大学 医学部 泌尿器科¹⁾

三宅 秀明¹⁾ 荒川 創一¹⁾ 守殿 貞夫¹⁾

【目的】アンドロゲン除去により前立腺癌に誘導されるTRPM-2 (Testosterone-Repressed Prostate Message-2) 高発現の意義をアンドロゲン依存性前立腺癌細胞株LNCapを用いて検討した。【方法】LNCap cell にTRPM-2 cDNAおよびcontrol vectorのみを導入し、TRPM-2高発現株 (LT) およびそのコントロール株 (LC) を作製した。アンドロゲン除去およびpaclitaxel投与がLTおよびLCの増殖に与える影響を比較検討した。【結果】ヌードマウスにおけるcastration施行前のLTおよびLCの増殖は、ほぼ同様であったが、castration後、LTはLCより約3倍速く増殖した。LTのpaclitaxelに対するIC50は通常およびアンドロゲン除去培地においてLCのそれよりそれぞれ5および20倍高かった。Castration施行後のpaclitaxel投与によりLCの増殖は、8週間抑制されたが、LTは4週後に再増殖し、6週後にcastration施行前のレベルに回復した。【結論】TRPM-2の高発現は前立腺癌細胞にアンドロゲン除去および抗癌化学療法に対する抵抗性を与え、これらの治療効果を阻害することでアンドロゲン非依存性進展を促進している可能性が示唆された。

TRPM-2 前立腺癌 抗癌剤耐性

O-14 Fluorescence *in situ* hybridization法による局所浸潤性前立腺癌の悪性度の評価

秋田大学 医学部 泌尿器科¹⁾ メイヨクリニック²⁾

佐藤 一成¹⁾ Qian Junqi²⁾ Lieber Michael²⁾ Slezak Jeffrey²⁾ Bergstrahl Erik²⁾ Jenkins Robert²⁾

【目的】染色体・遺伝子異常が局所浸潤性前立腺癌の悪性度に相関するか検討した。【方法】pT₃N₀M₀前立腺癌144例を対象としてdual-probe fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法により、7q31.1、LPL、c-myc、PTEN、HER-2、ならびにEGR-1の6種類の遺伝子座特異的プローブ (LSIプローブ) と、対応する染色体のセントロメアプローブ (CEPプローブ) のコピー数の対比を行った。【結果】検索した全てのプローブのFISH所見がnormalだったものは144例中20例 (13.9%) のみであった。PTENのlossは有意にGleason scoreの高い前立腺癌に多かった (p=0.03)。HER-2とCEP17以外の、全てのプローブのgainは有意にGleason scoreの高い腫瘍に多かった。c-mycのAIは有意にGleason scoreの高い腫瘍に多かった (p=0.02)。ただし、AIはCEPプローブに対するLSIプローブのコピー数の過剰増加を意味する。我々はさらにFISH異常の数とGleason scoreを対比した。LSIプローブのFISH異常の数が3~4と5~6の腫瘍は有意にGleason scoreが高かった (それぞれ、p=0.004とp=0.002)。【結論】PTEN遺伝子の欠失とc-myc遺伝子の過剰増加はGleason scoreの高い腫瘍に多い。また、前立腺癌は遺伝子異常が蓄積するにつれて悪性度が増す。

fluorescence *in situ* hybridization prostate cancer genetic alteration

O-15 前立腺癌に対する自殺遺伝子治療および放射線併用療法に関する基礎的検討

金沢大学 医学部 泌尿器科¹⁾

金沢大学 医学部 核医学科²⁾

加藤 浩章¹⁾ 越田 潔¹⁾ 横山 邦彦²⁾ 小中 弘之¹⁾ 打林 忠雄¹⁾ 並木 幹夫¹⁾

【目的】前立腺癌に対する自殺遺伝子療法; cytosine deaminase/5-fluorocytosine (CD/5FC) の有用性について、SCID マウスの LNCaP 移植モデルを用いて検討した。また、5FU の放射線増感効果を期待し、I-131標識抗PSA抗体を用いた radioimmunotherapy(RIT) あるいは放射線外照射療法と自殺遺伝子療法との併用効果について検討した。【方法】SCID マウス精巣にLNCaPあるいはCD導入LNCaP: 10%/testis を移植し48時間後より5FC: 500mg/kg/day、5FU: 5,15,30mg/kg/dayを9日間連日投与した。さらに腫瘍移植72時間後にI-131標識抗PSAモノクローナル抗体の静脈内投与あるいは腫瘍移植72、120、168時間後に放射線外照射を行い、CD/5FC遺伝子療法と放射線療法との併用効果を検討した。【結果】5FU: 15、30mg/kg/day投与群において有意な腫瘍増殖抑制が認められたが、同時に有意な体重減少が観察された。CD/5FC治療群において腫瘍内5FU濃度は有意に上昇し、一方血清5FU濃度は低値を維持し、有意な体重減少を来すことなく明らかな抗腫瘍効果が認められた。RITおよび外照射治療では腫瘍重量において単独療法群と併用療法群の間に有意差は認められず、CD/5FC療法の有用性は示されたものの、放射線療法併用による相乗効果は確認されなかった。

前立腺癌 自殺遺伝子治療 放射線併用療法

O-16 HGFにより誘導される前立腺癌細胞株DU145のscatteringのメカニズムに関する検討

大阪大学 医学部 泌尿器科¹⁾

大阪大学 医学部 腫瘍生化学研究部²⁾

三浦 秀信¹⁾ 西村 憲二¹⁾ 北村 雅哉¹⁾ 松宮 清美¹⁾ 松本 邦夫²⁾ 奥山 明彦¹⁾

【目的】癌細胞の浸潤・転移過程において重要なプロセスの一つである原発巣からの癌細胞の離脱には細胞間接着の低下が必要であると考えられている。臨床的にも、現在のところ細胞間接着の主役であるE-cadherinや α -cateninの原発巣での蛋白発現量と前立腺癌患者の転移の有無や予後が相関を示す報告が見られる。われわれは既にヒト前立腺癌細胞株DU145にHepatocyte Growth Factor(HGF)を添加すると細胞の分散(scattering)がおこることを確認し、前立腺間質細胞より分泌されるHGFはDU145により癌-間質相互作用を介してコントロールされていることを報告した。今回のscattering時の細胞間接着分子の変化につき検討した。【方法】DU145上清中にHGF10ng/mlを添加し、経時的なE-cadherin、 α -catenin、 β -cateninの蛋白発現量の変化をWestern blot法にて、E-cadherinのmRNAの変化をNorthern blot法にて検討した。【結果および考察】E-cadherinの蛋白発現量はHGF添加後24、48時間後に低下したが、mRNAの変化はなかった。 α -catenin、 β -cateninでは蛋白発現量の変化は見られなかった。このことよりDU145においては、HGFにより誘導されるscatteringにはE-cadherin蛋白発現量の低下による細胞間接着の低下が関与し、HGFが前立腺癌の浸潤・転移に細胞間接着機構を介して関与している可能性が示唆された。

前立腺癌 HGF 細胞間接着