APP-069 前立腺生検組織の核内受容体共役因子 p120 発現度による前立腺癌の再燃予測

獨協医科大学医学部泌尿器科学¹⁾, 獨協医科大学医学部内科学²⁾, 群馬大学大学院医学系研究科器管代謝制御学講座泌尿器病態学³⁾, 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍制御学応用腫瘍病理学⁴⁾

深堀 能立¹⁾, 吉田 謙一郎¹⁾, 門傳 剛²⁾, 柴田 康博³⁾, 小山 徹也⁴⁾

【目的】核内受容体共役因子 p120α の splicing variant p120β はアンドロゲン選択性を持った共役因子である。我々は、p120β の発現がホルモン抵抗性局所再燃前立腺癌では低下していることを報告した。今回は、前立腺生検時の生検組織内 p120 発現度と、ホルモン療法後の PSA 再燃との関連について prospective に検討した。【方法】ホルモン療法が適応された新鮮前立腺癌 49 例について、PSA 再燃を検討した。p120 発現度については、前立腺針生検標本を用い、OCT compound に包埋後直ちに液体窒素で凍結した。凍結標本を薄切して病理診断を行い、薄切残片から RNA を抽出した。cDNA を合成後、p120α, β の発現をリアルタイム定量的 PCR で測定した。p120α, β それぞれについて、高・低発現群に分け、各群の非再燃期間の比較を Kaplan-Meier 法により行った。【成績】p120β については、高発現群、低発現群で有意な PSA 非再燃率の差は認められなかった。p120α については、高発現群で有意な PSA 非再燃率の低下が認められた。【考察】前立腺生検時の p120α 高発現は内分泌療法後早期再燃を示唆するので、治療決定に有用な指標と考えられる。前立腺癌再燃時の p120β 発現低下は内分泌療法で受動的に抑制された結果かも知れない。【結論】前立腺生検時の p120α は、PSA 再燃を予測する新たな分子マーカーとなる可能性が示された。

APP-070 PSA promoter 遺伝子多型における PSA 発現および生物学的特性の相違：In vitro および前立腺癌患者における検討

三重大学医学部泌尿器科学¹⁾, 三重大学医学部第 2 病理学²⁾

芝原 拓児¹⁾, 大西 毅尚¹⁾, Franco Omar¹⁾, 有馬 公伸¹⁾, 広川 佳史²⁾, 白石 泰三²⁾, 杉村 芳樹¹⁾

【目的】PSA は前立腺癌において分泌が増加し、前立腺癌の進行と関連性があると考えられている。今回 PSA promoter 遺伝子多型 (androgen response element: ARE1 における A allele と G allele) と PSA 発現の相関を、In vitro および前立腺癌患者において検討した。【方法】A allele または G allele を含む PSA promoter-pGL3 construct を作製、LNCaP に transfection し Luciferase assay にて promoter 活性を測定した。遺伝子多型は血液サンプルを採取し PCR-RFLP 法により解析した。【結果】G allele において promoter 活性が高く、さらに gel shift assay にて G allele における AR の結合能の増加がみられた。遺伝子多型解析の結果、日本人には A allele が少なく、診断時血清 PSA と手術標本を用いて測定した癌体積の比率を調べたところ、術前内分泌療法を施行された群は GG で有意に高い比率であった。【結論】in vitro では PSA promoter G allele において PSA 分泌が増加し、前立腺癌進行に影響を及ぼす可能性が示唆された。G allele は内分泌療法の効果が期待されると考えられた。

APP-071 cDNA マイクロアレイと LMM を用いた前立腺癌および PIN における遺伝子発現解析

高知大学医学部腎泌尿器制御学¹⁾, 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター²⁾, 高知大学医学部腫瘍病理学³⁾, 京都府立医大医学部泌尿器科学⁴⁾, 岩手医大医学部泌尿器科学⁵⁾

蘆田 真吾¹⁾, 中川 英刀²⁾, 片桐 豊雅²⁾, 降幡 睦夫³⁾, 飯泉 明宮美²⁾, 穴澤 嘉雄²⁾, 高田 亮²⁾, 笠原 高太郎¹⁾, 三木 恒治⁴⁾, 藤岡 知昭⁵⁾, 執印 太郎¹⁾, 中村 祐輔²⁾

前立腺癌における癌化のメカニズム、特に PIN から癌への進展のメカニズムの解明を目的とし、cDNA マイクロアレイを用いて前立腺癌 20 例と PIN10 例の遺伝子発現プロファイルの解析を行った。前立腺癌組織の不均質性を考慮し、我々は癌あるいは PIN 細胞のみを Laser Microbeam Microdissection (LMM) により選択的に採取した。クラスター解析ではこれらの症例は癌群と PIN 群に大きく分けられたが、very-high-grade PIN と診断された 1 例は癌群に、low-grade cancer の 2 例は PIN 群に含まれた。この結果は、PIN と癌はいくつかの分子生物学的特徴を共有している、すなわち PIN が前癌病変であることを示唆するものであると考えられた。この仮定に基づいて、癌化の初期の段階で関与していると考えられる遺伝子として PIN と癌で共通して上昇している 21 遺伝子、減少している 63 遺伝子を抽出した。さらに、PIN から癌への進展の段階で関与していると考えられる遺伝子として 41 発現上昇遺伝子、98 発現減少遺伝子を抽出した。これらのデータは前立腺癌における癌化のメカニズムの解明において有用な情報を与えるとともに抽出された遺伝子は治療あるいは予防の候補遺伝子となりうると考えられた。

APP-072 Human Prostate cancer cells induce osteocalcin expression in the pre-osteoblast MC 3 T 3 - E 1 cell line through vascular endothelial growth factor (VEGF)

石川県立中央病院泌尿器科¹⁾, University of Michigan²⁾, 金沢大学医学部泌尿器科³⁾

北川 育秀¹⁾, Dai Jinlu²⁾, Nor Jacques²⁾, 溝上 敦³⁾, 並木 幹夫³⁾, Keller Evan²⁾

【目的】Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) は血管新生に関わる重要な因子の一つであるが、最近、骨形成作用に関する知見が報告されている。今回、前立腺癌が骨形成性骨転移の特徴を有することに着目し、前立腺癌由来 VEGF が骨形成に与える影響について検討した。【方法】in vitro 骨形成モデルとしてマウス前骨芽細胞株 MC3T3-E1 を使用した。前立腺癌細胞株 PC-3, LNCaP, C4-2B と MC3T3-E1 について VEGF および VEGF receptor の発現を測定した。前立腺癌細胞株の培養上清を MC3T3-E1 に作用させ、骨形成マーカーとして osteocalcin 濃度を測定した。VEGF インヒビターとして PTK787 を用い、osteocalcin 濃度の変化について検討した。【成績】VEGF は骨形成型転移を示す C4-2B に有意に高く発現していた。MC3T3-E1 には VEGFR-1 および Nueropilin-1 が発現していたが、PTK787 に対しての増殖抑制効果を示さなかった。C4-2B の培養上清は MC3T3-E1 の osteocalcin 濃度を増加させ、その効果は PTK787 によって濃度依存的に抑制された。VEGF を単独に作用させても同様の結果が得られたが、上昇の程度は培養上清に比較してわずかであった。【結論】前立腺癌由来の VEGF が VEGFR-1 あるいは Nueropilin-1 を介して骨形成性の骨転移を促進する可能性が示唆された。