MP-529 前立腺癌細胞におけるプロテアソーム阻害剤と TRAIL の併用効果に関する基礎的検討

京都府立医科大学大学院医学研究科泌尿器機能再生外科学¹⁾, 京都府立医科大学大学院医学研究科分子標的癌予防医学²⁾

白石 匠¹⁾, 吉田 達士²⁾, 水谷 陽一¹⁾, 中村 晃和¹⁾, 野本 剛史¹⁾, 安田 考志¹⁾, 中田 晋²⁾, 堀中 真野²⁾, 酒井 敏行²⁾, 三木 恒治¹⁾

【目的、方法】ホルモン非依存性前立腺癌に対しては未だ有効な治療法がなく、新しい治療法の開発が必要とされている。プロテアソーム阻害剤と TRAIL の併用は有望な癌治療戦略の一つであるが、前立腺癌細胞に対する詳細な効果は検討されていない。そこでホルモン非依存性前立腺癌細胞株である DU145 細胞を用いてプロテアソーム阻害剤 MG132 と TRAIL の併用効果およびその作用機序について基礎的検討を行った。(結果) DU145 細胞において、MG132 は TRAIL のレセプターである Death Receptor 5 (DR5) の発現を誘導し、TRAIL 誘導性アポトーシスを効果的に増強した。また、MG132 は DR5 プロモーターを活性化し、この活性化は CHOP 結合部位に変異を導入することにより消失した。さらにゲルシフト法を用いて、MG132 処理により DR5 プロモーターの CHOP 結合部位に CHOP タンパクの結合量が増加することを確認した。また MG132 は濃度依存性に CHOP の発現を誘導し、siRNA による CHOP のノックダウンにより DR5 の誘導は減弱した。(結論)プロテアソーム阻害剤 MG132 は CHOP を介した DR5 の誘導により効果的に TRAIL 誘導性のアポトーシスを増強し、この併用療法は有用な前立腺癌治療の一つとなる可能性が示唆された。

MP-530 前立腺癌細胞の TRAIL 起因細胞死に対するセレンの効果

日本大学医学部泌尿器科学¹⁾, Fox Chase Cancer Center²⁾

山口 健哉¹⁾, 吉田 利夫¹⁾, 平野 大作¹⁾, Pimkina Julia²⁾, Golovine Konstantin²⁾, Makhov Peter²⁾, Uzzo Robert²⁾, Kolenko Vladimir²⁾

目的: Methylseleninic acid (MSA) が前立腺癌細胞の TRAIL 起因細胞死を増強するかどうかを前立腺癌細胞株を用いて検討した。材料と方法: アンドロゲン依存性 LNCaP、アンドロゲン抵抗性 DU-145 前立腺癌細胞を用いた。Western Blot には、cytochrome c, cFLIP, caspases-3、-8、および -9、PARP、Bcl-XL、Bcl-2、c-IAP1、survivin、XIAP、Smac/DIABLO、BAD、pBAD (Ser112)、pBAD (Ser136)、FADD、RIP、Actin に対する各抗体を使用した。TRAIL 受容体表現は、FITC を付加した DR4、-DR5、-DcR1 または -DcR2 抗体で flow cytometry を用いて検討した。ミトコンドリアの透過度は、細胞を dihexyloxacarbocyanine iodide で標識し flow cytometry によって分析した。結果: MSA は急速に細胞死シグナル伝達抑制性蛋白である FLICE 抑制タンパク質 (cFLIP) 発現を抑制した。MSA は DU-145 細胞で TRAIL による Ser112 と Ser136 での BAD のリン酸化を抑制した。このときミトコンドリアの透過性変化 (MPT) と apoptogenic cytochrome c と Smac/DIABLO のミトコンドリアから細胞質への放出を伴っていた。結論: セレン摂取が TRAIL 起因細胞死を増強する因子となる可能性が細胞レベルで示された。

MP-531 前立腺癌に対するドセタキセルと HSP90 阻害剤併用療法

大分大学医学部腫瘍病態制御講座 (泌尿器科学)

佐藤 文憲, 山崎 六志, 住野 泰弘, 秦 聡孝, 平田 裕二, 三股 浩光

【目的】HSP90 の阻害は様々なクライアント分子の degradation を誘導し、単独での抗腫瘍効果を発揮すると共に抗癌剤感受性の増大をもたらす可能性がある。現在内分泌療法抵抗性前立腺癌において最も期待されている抗癌剤の1つであるドセタキセルと HSP90 阻害剤を併用することにより単独治療と比較してより強力な抗腫瘍効果が得られるか検討する。【方法】HSP90 とその代表的クライアント分子であるアンドロゲン受容体 (AR) および Akt の発現を免疫組織学的に検討し、ドセタキセルと HSP90 阻害剤 17-AAG の併用効果を培養前立腺癌細胞を用いて検討した。【結果】前立腺全摘術症例の免疫染色から前立腺癌は AR、P-Akt および HSP90 を高率に発現しており、術前にホルモン療法を施行した群においてもこれらの蛋白発現は高率に維持されていた。LNCaP において HSP90 を 17-AAG にて阻害すると Akt、p-Akt および AR 蛋白共に著明に発現が低下し、またドセタキセルあるいは 17-AAG 単独と比較してドセタキセルと 17-AAG 併用は増殖抑制、細胞死誘導効果共に増強していた。【考察】HSP90 阻害剤はドセタキセルの効果を増強すると考えられ、ドセタキセルと HSP90 阻害剤の併用療法は内分泌療法抵抗性前立腺癌に対する有効な治療法となる可能性が示唆された。

MP-532 53BP1 を用いた限局性前立腺癌に対する放射線治療効果判定の基礎的検討

高知大学医学部泌尿器科学¹⁾, 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線生命科学²⁾

笠原 高太郎¹⁾, 鈴木 啓司²⁾, 鎌田 雅行¹⁾, 井上 啓史¹⁾, 執印 太郎¹⁾

【目的】限局性前立腺癌に対する放射線療法の早期治療効果判定には、血清 PSA モニタリングが用いられるが、PSA のリバウンド現象 (PSA バウンス) をおこす症例もみられ、必ずしも正確な治療効果を反映しているとはいえない。一方、p53 に結合する蛋白質 53BP1 は DNA 損傷部位に集積してフォーカスを形成し、DNA 二重鎖切断と一対一に対応することが知られている。老化様増殖停止を引き起こしている細胞では複数のフォーカスを持ち、これが癌細胞の放射線感受性とも一致すると考えられている。今回われわれは、53BP1 のフォーカス数が前立腺癌に対する放射線療法の治療効果判定に有用であるかを検討した。【対象と方法】放射線療法の前後に施行された前立腺生検のパラフィン固定標本を用いて、1 次抗体に 53BP1 抗体、LSAB+キットで免疫組織染色を行なった。【結果】放射線治療後の標本において、癌細胞の核内に点状のフォーカスが認められた。さらに、核内に点状フォーカスが認められた細胞数は、治療前に比べて治療後に増加していることが確認された。【考察】さらに症例を重ねて、放射線治療における早期治療効果判定に 53BP1 が有用であるかどうか検討する予定である。