MP-593 膀胱腫瘍におけるヒストン脱アセチル化酵素の発現とその抑制

愛媛大学医学部泌尿器科

尾澤 彰, 丹司 望, 横山 雅好

最近、種々の腫瘍において、ヒストン脱アセチル化酵素の過剰発現が腫瘍の発生や進展と大きな関わりを持つことが報告されているが、膀胱癌におけるその関与はいまだ十分に解明されていない。今回、ヒト膀胱組織中に発現するヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC-1) の mRNA 量を腫瘍組織内と正常組織内で比較し、その関与を明らかにするとともに、マウス膀胱発癌モデルを用いて、経時的なヒストン脱アセチル化酵素の関与とその阻害剤の治療薬としての可能性を検討した。当院で経尿道的膀胱腫瘍切除術の腫瘍切除に先んじて cold cup biopsy にて、肉眼的に正常部と腫瘍部よりそれぞれ組織を採取し、real-time PCR 法にて HDAC-1 mRNA 発現量を比較検討した。また BBN 投与マウスを使用し、週齢を追って屠殺し、同様に HDAC-1 mRNA 発現量を比較した。このモデルマウスに対し、HDAC-1 阻害剤を投与し、抗腫瘍効果を検討した。正常部に比較して、ヒト膀胱癌組織中で、HDAC-1 mRNA 発現量が有意に増加していた。BBN 投与マウスでも、週齢を追う毎に HDAC-1 mRNA 発現量が増加しており、発癌プロセスとの関与が示唆された。阻害剤を投与したマウスでは、膀胱発癌が抑制された。腫瘍細胞に細胞周期制御蛋白の発現変化や細胞増殖シグナル分子の阻害を介した細胞周期停止やアポトーシスを誘導し、増殖を抑制することが予想された。

MP-594 膀胱癌における polo-like kinase 1 過剰発現と染色体不安定性との関係

山口大学医学部泌尿器科¹⁾, 山口大学医学部第2病理²⁾

山本 義明¹⁾, 松山 豪泰¹⁾, 長尾 一公¹⁾, 大見 千英高¹⁾, 坂野 滋¹⁾, 小賀 厚徳²⁾, 河内 茂人²⁾, 佐々木 功典²⁾, 内藤 克輔¹⁾

【目的】Polo-like kinase 1 (PLK1) は細胞分裂や紡錘体極の形成に関わると報告されている。また、染色体不安定性は紡錘体極(中心体)や細胞分裂の異常で生じると言われている。今回、ヒト膀胱癌における polo-like kinase 1 (PLK1) の過剰発現と染色体不安定性との関係を検討した。【対象と方法】膀胱癌臨床検体 101 例 (pTa; 22, pT1; 63, pT2; 11, pT3a; 4, pT4; 1) を対象とし、免疫組織染色法による PLK1 の発現と中心体数、FISH 法による 7 番、9 番、17 番染色体数 (染色体不安定性)、更に、laser scanning cytometry による DNA ploidy との関係を解析した。また、PLK1 の発現と臨床病理学的因子との比較検討を行った。染色体不安定性は、染色体のパラッキ程度が 25% 以上と定義した。【結果】PLK1 過剰発現は 43 例 (42.6%) に、中心体過剰複製は 66 例 (65.3%) に、染色体不安定性は 50 例 (49.5%) に、DNA aneuploidy は 48 例 (47.5%) に認められた。PLK1 過剰発現と中心体過剰複製 ($p=0.0013$)、染色体不安定性 ($p<0.0001$)、DNA aneuploidy ($p=0.0007$) との間に有意な相関を認めた。また、PLK1 過剰発現症例は、有意に多発性腫瘍症例 ($p=0.0241$) が多く、組織学的異型度 ($p=0.0024$) が高値であった。【結論】膀胱癌における PLK1 の過剰発現と染色体不安定性との関係が示唆された。

MP-595 ヒト膀胱癌モデルにおける clusterin を標的としたアンチセンスオリゴ (AS clusterin ODN) 療法の放射線感受性増強効果

神戸大学医学部腎泌尿器科学¹⁾, 兵庫県立成人病センター²⁾, プロステイトセンターアットバンクーバジェネラルホスピタル³⁾

山中 和樹¹⁾, 三宅 秀明²⁾, 熊野 晶¹⁾, 古川 順也¹⁾, 山田 裕二¹⁾, 原 勲¹⁾, グリーブ マーチン³⁾, 藤澤 正人¹⁾

目的 膀胱癌に対する AS clusterin ODN 投与の放射線感受性増強効果を検討した。方法 ヒト膀胱癌細胞株 KoTCC-1 における放射線照射後の clusterin 発現レベルの変化を解析した。放射線照射後の KoTCC-1 に AS clusterin ODN を投与し、clusterin 発現レベル、細胞増殖およびアポトーシス誘導に対する影響を、それぞれ Northern blotting, MTT assay およびフローサイトメトリーにて評価した。また、in vivo における放射線および AS clusterin ODN の併用療法および同療法と抗癌剤との併用療法の抗腫瘍効果についても検討した。結果 KoTCC-1 における放射線照射後の clusterin の発現は顕著に亢進した。AS clusterin ODN 投与により放射線照射後の clusterin 発現抑制、細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導を認めた。また、in vivo においても放射線および AS clusterin ODN の相乗抗腫瘍効果を認め、更にシスプラチンを併用することにより抗腫瘍効果は増強した。総括 AS clusterin ODN 療法との併用により、膀胱癌に対する放射線療法の抗腫瘍効果を増強できる可能性が示唆された。

MP-596 ラット正所性膀胱癌モデルにおけるミセル化フタロシアニンデンドリマーを用いた光化学療法の検討

都立清瀬小児病院泌尿器科¹⁾, 防衛医科大学校医用電子学講座²⁾, 東京大学大学院工学系研究科³⁾, 慶應義塾大学医学部泌尿器科学⁴⁾

佐藤 裕之¹⁾, 浅沼 宏¹⁾, 川内 聡子²⁾, 中岸 義典²⁾, 守本 祐司²⁾, 菊池 眞²⁾, Jang Woo-Dong³⁾, 西山 伸宏³⁾, 片岡 一則³⁾, 村井 勝⁴⁾

【目的】フタロシアニン (Pc) を用いた光化学療法は臨床応用がなされているが、副作用のため一般化していない。今回我々は Pc をデンドリマー型としたミセル化したミセル化フタロシアニンデンドリマー (Pc/M) を用いて、ラット膀胱癌モデルに光化学療法を行い、その治療効果および副作用軽減効果を検討した。【方法】麻酔下に雌 Fisher rat の膀胱粘膜筋層間にラット膀胱癌由来 AY-27 細胞を注入し粘膜下腫瘍を作成した。同モル数の Pc 0.476mg/kg あるいは Pc/M 10.0 mg/kg を尾静脈より静注し、その 24 時間後に波長 670nm の半導体レーザー 100 J/cm² を照射し光化学療法を行った。照射 3 日後に 750μm 細径内視鏡下および犠死後組織学的に治療効果を判定した。また、Pc あるいは Pc/M を正常ラットに同量投与し、24 時間後膀胱内に 100 J/cm² で全方向照射を行い、膀胱萎縮を 1 週、1 ヶ月後に膀胱内圧測定し比較した。【結果】内視鏡上、Pc および Pc/M 投与群とも腫瘍の壊死が確認できた。組織学的には 4mm の深度まで腫瘍は壊死を起こしており、2 剤ともほぼ同程度の治療効果が確認された。膀胱萎縮は 1 ヶ月後に Pc 群では平均 0.095ml/cmH₂O、Pc/M 群では 0.16ml/cmH₂O と Pc/M 群で萎縮の回避が認められた。【結論】Pc/M を用いたラット膀胱癌の光化学療法は Pc と同程度の治療効果が得られる上、膀胱萎縮を回避できる可能性が示唆された。