438(472)

PP-301 前立腺癌細胞中のアンドロゲンレセプタ共役因子 Steroid Receptor RNA Activator (SRA) の結合タンパクによる遺伝子発現制御に関する検討

Western Australia Institute for Medical Research

池田 直弥, Peter Leedmann

【目的】SRA 結合タンパクである PKR, PACT, TAR-BP のアンドロゲンレセプタ (AR) における SRA を介した共役因子としての作用を調べ、ホルモン不応性前立腺癌における AR による遺伝子発現制御を解析する。【結果】Flag-PKR・Flag-PACT・Flag-TARBP 発現ベクタを用いて Luc-Assay を実施したところ PKR は ARE-luc の発光を抑制し、PACT, TARBP は促進した。Flag-PKR・Flag-PACT・Flag-TARBP 発現ベクタを LNCaP に遺伝子導入して PSA の発現を Immunoblotting にて確認したところ PACT・TARBP 遺伝子導入時において PSA の発現が上昇していた。PSA プロモータ領域においてクロマチン免疫沈降法 (ChIP アッセイ) を実施したところ DHT (-) において PKR 抗体・TARBP 抗体は陰性である一方で PACT 抗体は陽性であり、10nMDHT 刺激後 30 分では PKR 抗体・TARBP 抗体は陽性となり PACT 抗体は陰性となった。【考察】DHT (-) 状態においてであっても AR はアンドロゲン応答配列に結合しており共役因子として PACT が結合し、遺伝子制御をおこなっていることが示唆された。PKR・TARBP も AR の共役因子として作用していることが示唆された。

PP-302 選択的 cyclooxygenase-II (COX-2) 阻害剤 etodolac のヒト前立腺がん細胞株における抗腫瘍効果の検討

神戸大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学分野¹⁾, 神戸大学医学部国際交流センター²⁾, 兵庫医科大学先端医学研究所細胞・遺伝子治療部門³⁾

重村 克巳¹⁾, 白川 利朗²⁾, 和田 義孝¹⁾, 後藤 章暢³⁾, 藤澤 正人¹⁾

(目的) 前立腺がん細胞株における選択的 cyclooxygenase-2 (COX-2) 阻害剤 etodolac の in vitro ならびに in vivo での抗腫瘍効果と E-cadherin の発現に対する効果を検討する。(方法) 3 種類の前立腺がん細胞株 (LNCaP, C4-2, PC-3) における etodolac の腫瘍増殖抑制効果の評価のため、COX-2, Bcl-2, E-cadherin それぞれの RNA 発現レベルを定量的 real-time PCR 法を用いて検討した。マウス皮下前立腺がんモデルを作成し、in vivo における etodolac の腫瘍増殖における効果を検討した。(結果) etodolac は in vitro ならびに in vivo において、優位に前立腺がん細胞株の腫瘍増殖抑制効果を示した。LNCaP と C4-2 細胞株では etodolac 1microM が時間依存性に抗腫瘍効果を上昇させ、同時に etodolac は濃度依存性にも抗腫瘍効果が上昇することを示した。動物実験において etodolac 治療群は優位に PBS (phosphate-buffered saline) コントロール治療群に比し、腫瘍の増殖を抑制した。etodolac は前立腺がん細胞株において E-cadherin の発現を上昇させ、Bcl-2 の発現を抑制し、COX-2 においては優位な変化を示さなかった。(結論) COX-2 阻害剤 etodolac は in vitro ならびに in vivo において前立腺がん細胞株における抗腫瘍効果を示した。etodolac はホルモン抵抗性前立腺がんの有効な治療法の一つになると思われる。

PP-303 精囊微小環境による前立腺癌悪性形質の亢進

神戸大学大学院腎泌尿器科学分野¹⁾, 兵庫県立成人病センター²⁾

熊野 晶文¹⁾, 古川 順也¹⁾, 倉橋 俊史¹⁾, 山中 和樹²⁾, 三宅 秀明¹⁾, 田中 一志¹⁾, 武中 篤¹⁾, 原 勲¹⁾, 藤澤 正人¹⁾

【目的】精囊浸潤をきたした前立腺癌の予後は不良とされており、精囊微小環境が前立腺癌細胞に及ぼす影響に注目し解析した。【方法】ヌードマウス精囊抽出液および前立腺抽出液が、ヒト前立腺癌細胞株 PC3 の悪性形質に与える影響を検討した。また PC3 をヌードマウスおよび SCID マウスの前立腺および精囊に移植し、腫瘍の進展を比較した。【結果】前立腺抽出液に比し精囊抽出液の添加により PC3 の浸潤能は、有意に亢進したが、増殖能および運動能には差を認めなかった。PC3 の浸潤能は、種々の成長因子およびサイトカインの中で TGF- β 添加時に顕著な亢進を認め、精囊抽出液により誘導された浸潤能の亢進は、抗 TGF- β 抗体の添加により有意に阻害された。また、精囊抽出液および TGF- β の添加により PC3 における uPA 発現は有意に亢進し、精囊抽出液に抗 TGF- β 抗体を加えると uPA の発現は阻害された。また、ヌードマウスの精囊に PC3 を移植した後に形成される腫瘍重量およびリンパ節転移頻度の方が、前立腺移植後のそれらより有意に高かった。【考察】精囊微小環境下において、精囊腺液中に高濃度に存在する TGF- β を介して、前立腺癌細胞の浸潤および転移能が亢進する可能性が示唆された。

PP-304 ヒト組織カリクレインによる hepatocyte growth factor activator zymogen (pro-HGFA) および pro-HGF の活性化

宮崎大学医学部泌尿器科学¹⁾, 宮崎大学医学部腫瘍・再生病態学²⁾

向井 尚一郎¹⁾, 蓮井 良浩¹⁾, 片岡 寛章²⁾, 長田 幸夫¹⁾

HGFA は pro-HGF を最も効率よく活性化する血中セリンプロテアーゼである。HGFA は血中では非活性型の pro-HGFA として存在しており、組織傷害部位でトロンビンにより活性化される。HGF はその特異的受容体である c-Met を介して、種々の組織の修復と再生、癌の浸潤性増殖などにおいて重要な役割を担う多機能因子である。これまでに前立腺癌の転移巣やホルモン抵抗性前立腺癌細胞における c-Met の強発現、前立腺癌患者における血中 HGFA 値の上昇などが報告されている。一方、ヒト組織カリクレイン 4 (hK4) 及び hK5 はいずれもトリプシン様活性を持つセリンプロテアーゼであり、前立腺癌細胞における発現が報告されている。今回我々は、HGF/c-Met system における組織カリクレインの役割を解析するために、hK4 及び hK5 による pro-HGFA および pro-HGF 活性化の可能性を検討した。その結果、これらの酵素が pro-HGFA を活性化すること、さらに hK5 は一過性に pro-HGF も活性化することを確認した。前立腺癌細胞の産生する組織カリクレインは癌細胞周囲における HGF 活性化において HGFA と相乗的な効果を示し、癌の浸潤、転移に寄与する可能性がある。