

# 前立腺癌転移の分子診断と未治療癌、再燃癌に対する治療効果増強に関する実験的研究

研究代表者	高 栄哲
雑誌名	平成10(1998)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1997-1998
ページ	7p.
報告年度	1999-03-30
研究課題番号	09671618
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00048937">http://doi.org/10.24517/00048937</a>



前立腺癌転移の分子診断と未治療癌、再燃癌に対する治療効果増強  
に関する実験的研究

(09671618)

平成9年度～平成10年度科学研究費補助金（基盤研究(C)(2)）研究  
成果報告書

平成11年3月30日

研究代表者 高 栄哲  
(金沢大学医学部附属病院泌尿器科)

発行名 高 栄

## は し が き

### 研究組織

研究代表者 : 高 栄哲 (金沢大学医学部附属病院助手)  
研究分担者 : 打林忠雄 (金沢大学医学部助教授)  
研究分担者 : 横山 修 (金沢大学医学部附属病院講師)

### 研究経費

平成9年度	2,400千円
平成10年度	1,100千円
計	3,500千円

## 研究発表

### (1) 学会誌等

Iguchi K. , Hamakake M. , Shida M. , Usami Y. , Adachi T. , Hajime Y. ,  
Koshida K. , Uchibayashi K. , Hirano K.

Induction of necrosis by zinc in prostate carcinoma cells and  
identification of proteins increased in association with this induction.  
Eur. J. Biochem, 253, 766–770, 1998

Kobayashi T. , Koshida K. , Endo Y. , Imao T. , Uchibayashi T. , Sasaki  
T. , Namiki M.

A chick embryo model for metastatic human prostate cancer.  
Eur. Urol. 34 : 154–160, 1998.

Kitagawa, Y.,Kunimi, K., Ito, H., Sato, H., Uchibayashi, T., Okada, Y,  
Seiki, M. and Namiki, M.:

Expression and tissue localization of membrane-types 1, 2, and 3  
matrix metalloproteinases in human urothelial carcinomas.J. Urol., 160,  
1540-1545, 1998.

Kitagawa, Y.,Kunimi, K., Sato, H., Uchibayashi, T. and Namiki, M.  
Expression of messenger RNAs for membrane-types 1, 2, and 3 matrix  
metalloproteinases in human renal cell carcinomas.

J. Urol, submitted on September 20th, 1998.

### (2) 口頭発表

國見一人・北川育秀・京哲・高栄哲・越田潔・打林忠雄・井上正樹・  
並木幹夫

尿路移行上皮癌および腎細胞癌における telomerase 活性とその意義  
第 85 回日本泌尿器科学会総会（1997 年 4 月：横浜市）

北川育秀・國見一人・佐藤博・打林忠雄・岡田保典・清木元治・並  
木幹夫

尿路移行上皮癌における膜貫通型マトリックスメタロプロテアーゼ  
1,2,3 (MT1,2,3-MMP)の発現と組織内局在  
第 85 回日本泌尿器科学会総会 (1997 年 4 月：横浜市)

國見一人・北川育秀・伊藤秀明・打林忠雄・並木幹夫  
ヒト前立腺癌細胞における demethylation agent による p16 の発現の  
誘導  
第 56 回日本癌学会総会 (1997 年 9 月：京都市)

北川育秀・國見一人・伊藤秀明・佐藤博・打林忠雄・岡田保典・清  
木元治・並木幹夫  
腎細胞癌における膜貫通型マトリックスメタロプロテアーゼ 1,2,3  
(MT1, 2, 3-MMP) の発現と組織内局在  
第 56 回日本癌学会総会 (1997 年 9 月：京都市)

北川育秀・國見一人・伊藤秀明・京哲・高倉正博・打林忠雄・井上  
正樹・並木幹夫 ヒト前立腺癌細胞株における分化誘導剤による  
telomerase 活性の変化  
第 47 回日本泌尿器科学会中部総会 (1997 年 11 月：岐阜市)

北川育秀, 小松和人, 高島三洋, 平田昭夫, 越田潔, 打林忠雄, 並  
木幹夫  
前立腺 systematic biopsy における transition zone biopsy の意義  
第 378 回日本泌尿器科学会北陸地方会 (1997 年 12 月：金沢市)

北川育秀・越田潔・京哲・高倉正博・金谷太郎・打林忠雄・井上正  
樹・並木幹夫  
分化誘導剤による telomerase 活性の制御およびその分子機構 第 16  
回癌 DNA 研究会 (1998 年 8 月：福井市)

北川育秀・越田潔・小松和人・高島三洋・平田昭夫・打林忠雄・並  
木幹夫

前立腺 systematic sextant biopsy の病理組織学的検討  
第 50 回日本泌尿器科学会西日本総会（1998 年 11 月：下関市）

2) 論文

並木幹夫・高栄哲・國見一人

前立腺診療のすべて 前立腺癌 (2) ホルモン療法

臨床科学 vol 33(12)1997

1576-1585

## 研究成果

### (1)前立腺癌細胞の血行性微小播種の分子診断

前立腺癌患者より得られた末梢血から細胞分画を分離し、RNAを抽出後RTにて complementary DNA を作成し、癌細胞の分子マーカーとしての PSA mRNA に対する primer を用いて、PCR を行い、Southern 解析を行い、PCR 産物量をもって癌細胞の有無やその程度を検討している。現在、各病期の患者を統計学的に選択し、各患者に対して血清 PSA 値、末梢血中細胞 RNA に対する RT-PCR を行い、さらに臨床経過を詳細に検討、観察している。癌転移の早期診断法としての有用性を検証している。

### (2) AR や estrogen receptor (ER) の発現増強の試みとその機序解明

前立腺癌細胞株に、interferon、5-azacytidine、retinoic acid などの分化誘導作用を有する薬剤を作用させ、癌細胞での AR や estrogen receptor (ER)、PSA などの mRNA レベルの発現の推移を RT-PCR 法を用いて検討していた。前立腺癌細胞株 LNCap, PC-3, DU145, TSUPr-1 の 4 種に対して、interferon  $\gamma$  1, 10, 100 IU/ml を各々投与したが AR, PSA の mRNA の発現に変化はなかった。

同様にこれらの前立腺癌細胞株に 5-azacytidine 1, 5, 10  $\mu$  M を投与すると、元来 p16 mRNA 発現のない PC-3 と TSUPr-1 において p16 の mRNA の発現誘導がみられた。フローサイトメトリーの解析では相対的に G 0/1 期の細胞分画の増加が認められ in vitro での細胞増加率も低下した。

DNA レベルで AR や ER 遺伝子の promotor region の methylated state の変化を検討し、mRNA 発現の推移と比較検討した。5-azacytidine での曝露において、一部の前立腺癌細胞に p16 の誘導を認めた。

### 今後の研究計画・方法

#### (1) 前立腺癌に対する抗アンドロゲン療法の効果増強の検討

interferon、5-azacytidine、retinoic acid などの分化誘導作用を有する薬剤を作用させ、AR あるいは ER 発現が得られた in vitro および in vivo 実験系を用いて、抗アンドロゲン療法あるいは抗エストロゲン療法を行い、抗腫瘍効果が増強しうるか否かについて検討する。

一方、ラット移植前立腺癌の実験系を対象に、除睾術により血中

テストステロンレベルが低下した状態と維持されている状態とで、また拮抗性と非拮抗性 5 $\alpha$ -reductase inhibitor 間での抗腫瘍効果の相違について検討し、5 $\alpha$ -reductase inhibitor の適応について考察する。また、その他の抗アンドロゲン療法の併用による相加効果についても検討する。

(2) 抗アンドロゲン療法施行後に残存、再増殖した癌組織内で生じている新たに活性化された癌関連遺伝子群を differential PCR などの手法を用いて同定する。具体的な遺伝子が同定されれば、その不活化を目的とした遺伝子治療の応用を考察する。