

央値 6.8ヶ月で再発していた。病理組織学的には Grade 1 が 25 例、Grade 2 が 17 例、Grade 3 が 10 例であった。サバイビン mRNA の定量を行った一部の症例では、癌部のサバイビン mRNA 発現量は 104.24-106.48 copies/total RNA で非癌部では検出できなかった。免疫組織学的検討では抗サバイビン抗体陽性であった症例は 49 例 (94.2%) であった。

【結語】 表在性膀胱癌においてサバイビンは高率に発現していた。陽性率の高い症例での再発率も高い傾向を認めたが術後補助療法の影響も考慮する必要があると思われた。

(本研究は平成 16 年度東京医科大学研究助成金交付を受け行った。)

#### PC-34.

##### cox-2 阻害剤と抗悪性腫瘍薬併用における膀胱腫瘍細胞株の増殖抑制の検討

(大学院四年・泌尿器科学専攻)

○中神 義弘

(泌尿器科学)

青柳貞一郎、坂本 昇、大野 芳正

古賀 祥嗣、並木 一典、吉岡 邦彦

大堀 理、秦野 直、橋 政昭

cox-2 誘導体は、消化器癌や尿路生殖器癌にて強く発現を示し、アラキドン酸からプロスタグランジンへ変換する際、生理活性物質として働く。cox-2 阻害剤は、強い血管新生阻害作用を示し、腫瘍増殖抑制作用を認めている。膀胱癌の治療は手術療法を基本とし、追加治療や再発例に化学療法が施行されている。オキシカム系 nonsteroidal anti-inflammatory agent (NSAID) である meloxicam (モービック®) は、選択的 cyclooxygenase-2 (cox-2) 阻害剤として知られている。今回我々は、膀胱癌に対し化学療法薬として使用されているシスプラチン、ジェムシタビン、ピラルビシンの抗悪性腫瘍薬を、cox-2 阻害剤である meloxicam と併用し、in vitro における膀胱癌の増殖抑制について検討した。

膀胱腫瘍細胞株として 3 株の移行上皮癌と 1 株の扁平上皮癌を用い、抗悪性腫瘍薬と meloxicam を各種濃度で投与した。細胞数は alamar blue による色素還元法の濃度比較を用いた。また、PCR 法を用いて、cox-2 mRNA の発現を調べた。

Meloxicam 単独投与において、いずれの株でも 50 ~100  $\mu$ M、24-48 時間暴露で約 20% の増殖抑制効果を示した。また、ジェムシタビン、ピラルビシンとの併用では、Meloxicam を投与した株では、一部の株を除き相加性に抗腫瘍効果を示すのに対し、シスプラチンとの併用で Meloxicam を投与した株では、高濃度で拮抗作用を示していた。併用療法で相乗作用を認める薬剤は認めなかった。

従来の化学療法において、十分な抗腫瘍効果を認めない症例に対し、cox-2 阻害剤を併用することによって、抗腫瘍効果を高めることが期待できると考えられる。

#### PC-35.

##### 前立腺癌：精囊浸潤の予測は可能か？

(泌尿器科学)

○坂本 昇、大堀 理、中神 義弘  
森 崇高、大野 芳正、古賀 祥嗣  
並木 一典、吉岡 邦彦、青柳貞一郎  
秦野 直、橋 政昭

【目的】 前立腺基部の生検所見を含めた術前因子により精囊浸潤の予測が可能か検討した。

対象：過去 3 年間に当院で 6 箇所以上の多所性生検で診断され、前立腺全摘術を施行された 206 例のうち術前内分泌療法を施行しなかった臨床病期 T1-3N0M0 前立腺癌の 169 例を対象とした。

【結果】 169 例のうち 18 例 (11%) に精囊浸潤を認めた。169 例中、68 例 (40%) が前立腺基部に陽性生検を認め、このうち 16 例 (23.5%) に精囊浸潤を認めたのに対して基部陰性の 101 例中 2 例 (2%) のみが精囊浸潤を認めた ( $p < 0.0005$ )。精囊浸潤は血清 PSA 値 10 ng/ml 以下で 6%、10-20 で 16%、20 以上で 33% に認め、生検 Gleason score 6 以下で 4%、7 で 13%、8 以上で 17% に認められた。精囊浸潤予測に対する ROC 分析による曲線下面積 (AUC) は PSA が 0.79、Gleason score は 0.69、基部の陽性生検は 0.78 であったが、これらを組み合わせると 0.89 まで改善した。実際、PSA 値 10 ng/ml 以下で基部に陽性生検がなければ精囊浸潤は認められず、逆に PSA 値 20 ng/ml 以上で基部が陽性であれば 46% に精囊浸潤が認められた。

【考察】 基部の生検結果を含む治療前の因子の組み合わせにより正確な精囊浸潤の予測が可能であり、精

嚢の治療が難しい小線源療法やHIFUなどの局所療法の治療指針決定に役立つと考えられた。

### PC-36.

#### ATX-s10Na(II)-PDTによるアポトーシス感受性因子の解析

(大学院単位取得・外科学第一専攻)

○平田 剛史

(霞ヶ浦・呼吸器外科)

古川 欣也

(外科学第一)

白田 実男、黒岩ゆかり、一ノ瀬修二

井上 達哉、大谷 圭志、原田 匡彦

山田 公人、筒井 英光、奥仲 哲弥

加藤 治文

この研究は、新世代光感受性薬剤を用いた光線力学的治療(PDT)のメカニズムを解明するため、野生型Bcl-2あるいは一過性過剰表現を示すBcl-2変異株と、新世代光増感剤であるATX-s10Na(II)とを用いて、光暴露されたBcl-2蛋白質とそのアポトーシスや細胞死への感受性との相関の検証を目的とした。ATX-s10Na(II)-PDTにおいて、そのアポトーシスの割合はPDT施行24時間後40%に満たず、ミトコンドリアやライソゾームを標的とする他の光増感剤と比べて、腫瘍血管閉塞による乏血作用等で抗腫瘍効果を強く示すと考えられた。ところがPDT直後にライソゾームの分解を惹起してbcl-2蛋白損傷を伴うアポトーシスを誘導し細胞死に到らせしむと示唆された。この結果に続き、カテプシンBあるいはD抑制剤であるCA-074 Me、zFA-fmkあるいはPepstatin Aを付加した各MCF-7c3変異株において、光暴露6時間後から非定型的なアポトーシスを認めた。また24時間後にアポトーシスの明らかな最大減少幅を示した。そこで、これら抗カテプシン抗体3剤がATX-s10Na(II)-PDTで処理された各MCF-7c3細胞株において抗アポトーシス作用を示すと考えられた。これらライソゾームプロテアーゼが、ATX-s10Na(II)-PDTにおける新たなアポトーシスの鋭敏な分子標的因子である可能性が示唆された。しかしながらカテプシンBあるいはD抑制剤の付加によって、ATX-s10Na(II)-PDTに誘導された細胞死抑制効果の全体が少なかったことから、ライソゾームプロテアーゼまたは他因子幾つか

が、細胞死を誘導する場合、各カテプシン抑制剤単独としては結果として細胞死に大きな影響を及ぼしていなかったとも示唆された。

### PC-37.

#### 大腸癌浸潤先進部でβ-cateninと相互作用する分子のプロテオーム解析

(外科学第三)

○林田 康治、土田 明彦、勝又 健次

和田 建彦、森 康治、久田 将之

青木 達哉

(国立がんセンター研究所)

本田 一文、山田 哲司、廣橋 悦雄

【目的】 大腸癌の浸潤先進部の間質反応や腫瘍細胞の極性喪失像は転移性と相関する事が臨床病理学的に知られている。同部ではE-cadherinの発現低下とβ-cateninの著明な蓄積が観察される。本研究では浸潤の分子機構を明らかにするため、β-cateninと相互作用する分子をプロテオミクスの手法を用いて検索した。

【方法と結果】 E-cadherinを発現していない大腸癌細胞株SW480から免疫沈降を行い、質量分析とWestern blot法にてβ-cateninと複合体を形成する分子として細胞の運動性に関わるアクチン結合蛋白actinin-4 (Honda et al., JCB., 140: 1383, 1998)を見出した。蛍光二重染色にて運動性の亢進した大腸癌細胞の突起部や大腸癌の浸潤先進部で両者の局在が一致し、抗E-cadherin抗体(HECD1)で細胞間接着を阻害するとβ-cateninがactinin-4とともに細胞突起部に移行するのが観察された。

【考察】 E-cadherinの発現低下によるβ-cateninの蓄積はactinin-4を活性化し、大腸癌細胞の運動性亢進に働くことが示唆された。