

第49回日本泌尿器科学会中部総会シンポジウムII

「分子生物学的解析からみた泌尿器科癌の進展機序」

—司会の言葉—

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 勝岡洋治教授)

勝 岡 洋 治

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 平尾佳彦教授)

平 尾 佳 彦

癌の発生 進展過程は一見癌遺伝子や癌抑制遺伝子が不規則に活性化したり不活性化した結果のようにみえる一方で、これまでの研究によってかなりの規則性があることがわかってきた。多段階発癌の理念が理解され、癌関連遺伝子の変化の蓄積に伴って腫瘍の悪性化が起こることも明らかになった。「遺伝子の病気としての癌」の考え方が確立したといっても過言ではない。しかし、未発見の癌遺伝子、癌抑制遺伝子もまだ多数存在すると思われる。浸潤・転移の分子機構も次第に明らかになってきているが、転移能についてそれを想定している分子の多くは遺伝子レベルでの変異は認められていない。したがって、進展機序解明には癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変異と転移能との関連性、さらには転移能を制御している遺伝子の発現変動やシグナル伝達系分子との関連性を明確にしていく必要がある。そして、癌の進展という壮大なドラマの中で主役と脇役それぞれの役割を明らかにしていくことが大切である。

泌尿器癌として代表的な腎細胞癌、尿路上皮癌、前立腺癌ならびに精巣癌は、その発生・増殖 進展様式にはそれぞれ異なった多彩な特徴を有しているが、分子生物学的にみると、その機序は他臓器癌と同様に多段階発癌の一連の過程にみられる遺伝子の変異とその蓄積に求めることができる。

泌尿器癌も前述したように、種々の遺伝子の変化変異などを標的として、様々な分子生物学的解析法を用いて検討されているが、現時点ではこれらの研究の多くは、その癌腫の発生 進展過程の一時期における対象とする分子の変化を断片的に観察しているに過ぎない。しかし、これらの細分化された高度な専門的研究と他臓器での成果の統合は、臨床で見出される多くの現象の解明に繋がり、泌尿器癌の診断と治療を大きく向上させ、予防医学の発展に貢献するものである。

泌尿器癌の研究は、陰嚢癌や膀胱癌の研究からヒトにおける発癌に化学発癌が関与していること、前立腺癌においてホルモン療法の有用性が確立し、また、

1981年にヒト膀胱癌から癌遺伝子として c-Ha-ras が初めて報告されたごとく、泌尿器癌の発生 進展機序に関する研究は常にヒト固形癌の研究の発展に大きく寄与してきた。近年における分子遺伝子学の発達は目覚ましく、21世紀にはヒトゲノムの解析が進み、多くの疾病の本態が明らかにされ、泌尿器癌克服も近い将来現実のものになろうとしている。発生・進展機序を左右する因子については、未だ多くの点が解明されていないのが現状である。

本シンポジウムでは、腎細胞癌では標的抗原 MN/CA9、尿路上皮癌では多発性の主因と考えられる第9染色体異常と浸潤 転移に関連するヘパラーゼ、前立腺癌では細胞増殖における細胞周期関連蛋白と進展に関連した HGF、精巣癌では転移関連遺伝子など、泌尿器癌の進展機序について分子生物学的な解析を用いて第1線で活躍されておられる若手研究者に発表していただいた。

植村 (奈良医大) は腎細胞癌に高率に発現している癌関連抗原 MN/CA9 が腎細胞癌の診断治療のための標的分子として有用と考え、診断法の確立と動物モデルを用いた新しい治療法の開発を試みた。本遺伝子が正常腎細胞に発現せず、腎癌細胞において発現することから、この遺伝子発現と腎細胞の癌化に関連する別の遺伝子が本遺伝子領域付近に存在する可能性があるため、本遺伝子の染色体における遺伝子座を明らかにし、その周辺遺伝子との関係を検討し、次の結果を得ている。1) 腎細胞癌患者から得られた血液サンプル51%において MN/CA9 の mRNA の発現を認め、RCC の遺伝子学的診断法になりうることを示唆された。2) BALB/c マウスにおける MN-RenCa 細胞生着率はコントロール群の100%に比較し、MN 抗原ペプチドおよび抗イディオタイプ抗体をワクチン化したマウスでは著明に低く、腫瘍サイズも有意に小さかった。組織学的には、著明なマウスリンパ球の浸潤を認め、MN 抗原ペプチド療法の有用性が示唆された。3) MN/CA9 の遺伝子は9番染色体短腕 (9p12-13) に存在した。

羽瀨 (秋田大学) は、マイクロサテライトマーカーを用いた分子遺伝学的解析を異所性 異時性の多発尿路上皮癌を対象として行い、多発尿路上皮癌のクローンの起源の解析を行うと共に、経時的な遺伝子変化の追跡により、遺伝子変化の段階が証明できるかを検討した。その結果、①おもに表在性の多発尿路上皮癌例では、約80%は同一クローンの由来と考えられること、②表在性尿路上皮癌の多くは再発を繰り返しても遺伝子には安定であること、③一部の多発尿路上皮癌では遺伝子変化の多様性が認められるが、これは第9染色体の異常が生じた後に起こること、④第9染色体の異常が生じた後に臨床的に腫瘍を形成せずに dormant 状態が存在すること、などが解ってきた。したがって経時的な遺伝子解析によっても、第9染色体上の異常は、尿路上皮癌のきわめて初期のイベントであることが示された。

郷司 (大阪医科大学) は、尿路上皮癌の浸潤におけるヘパラーゼの意義を検討した。RT-PCR 法によりヘパラーゼの発現を検討し得た結果、その陽性率は pTa : 20%, pT1 : 63%, pT2 : 71% および pT3 以上 : 86% で pTa 症例でのヘパラーゼ mRNA の発現は低く、pT3 以上の高度浸潤癌ではその発現は高かった。パラフィン包埋癌組織ではヘパラーゼ mRNA およびヘパラーゼプロテインの発現を検討し得た結果では、正常移行上皮ではヘパラーゼ mRNA およびヘパラーゼ・プロテインの発現は認めなかったが、浸潤が高度なものほど両者の発現は強く、同一癌組織でも浸潤部で特にその発現は強い傾向が認められた。

橋本 (名古屋市立大学) は、アンドロゲン依存性マウス乳癌細胞株 (SC-3) を用いて、アンドロゲン依存性癌細胞増殖のメカニズムを、サイクリン/Cdk の発現および Cdk インヒビターによる活性制御の面から検討した。SC-3 はアンドロゲン非存在下で細胞増殖が制御され、細胞周期は G1 期に停止した。その機序として、Cdk インヒビター p27 の発現の増加、サイクリン D1 およびサイクリン A、サイクリン E 発現の低下による、サイクリン D1/Cdk4、サイクリン E/Cdk4、サイクリン A/Cdk2 活性の低下が関与しており、中でもアンドロゲン非存在下で早期より認められる p27 発現の増加と Cdk2 との複合体形成の促進が、Cdk2 活性の低下を介して、細胞周期の G1 期停止に重要な役割を果たしていると考えられた。また、前立腺癌における内分泌療法抵抗性の分子メカニズムを解明する目的で、細胞周期制御因子のアンドロゲン

受容体の転写活性に及ぼす影響を調べた結果、これらの因子がアンドロゲン存在、非存在下におけるアンドロゲン受容体の転写活性を調節している可能性が示唆された。

西村 (大阪大学) は、HGF の前立腺癌に及ぼす効果を調べ、さらに前立腺間質細胞を用いて癌-間質相互を介した HGF の役割について検討した。HCG のレセプター c-MET の発現は PC-3 と DU-145 にみられたが、LNCaP にはみられなかった。LNCaP と PC-3 には HCG による効果は認められなかったが、DU145 において細胞運動能および浸潤能を高めたことより転移能獲得において重要な増殖因子であると考えられた。また、DU145 は何らかの HGF インデューサーを分泌して間質細胞からの HGF 産生を誘導し、より高い浸潤能を獲得している可能性が考えられた。以上のことより、HGF は一部の前立腺癌について、癌-間質相互作用のメディエーターの1つとしてその転移能獲得に重要な役割を果たしていることが示唆された。

越田 (金沢大学) は、SCID マウスにヒトセミノーマのリンパ節転移巣の細片組織を皮下移植し、移植腫瘍として継代し、この移植腫瘍片をマウス精巣に同所移植することで精巣腫瘍および後腹膜リンパ節転移モデルを確立した。転移を促進する因子として VEGF, MMP-2, MT3-MMP の関与が示唆された。ついで動物実験モデルで示された因子の発現がヒトの精巣腫瘍においてリンパ節転移と関連があるか否かについて検討することを目的にホルマリン固定組織標本を用いて免疫組織化学的に解析した。その結果、微小血管密度にかかわるとされる VEGF の発現に関連する傾向は認められたものの明らかな因子の同定は困難であり、腫瘍組織の heterogeneity の存在が問題となることが示された。

本日のシンポジウムでは腎細胞癌、尿路上皮癌、前立腺癌、精巣癌、それぞれに特性を踏まえた成績が示され進展機構の理解が一段と深まったと思われます。ベンチからベットへすなわち基礎研究の成果が臨床の場に応用される日も遠い夢ではないのではないかとの印象をもった。

最後にこのシンポジウムを盛り上げていただきましたシンポジストの各先生方、最後まで熱心にご静聴いただきましたフロアーの先生方に感謝申し上げます。

(Received on September 11, 2000)
(Accepted on September 11, 2000)