

87 卵巣腫瘍内容液中のInsulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)の動態と腫瘍増殖におけるIGF/IGFBP-1系の関与について

東女医大

矢島正純, 石巻静代, 伊地知律子, 岩下光利

【目的】成長因子のひとつであるInsulin-like growth factor-I (IGF-I)の作用を修飾するIGF binding proteins (IGFBPs)の中で, IGFBP-1は磷酸化の有無によりIGF-Iへの親和性が変化し, ひいてはIGF-Iの作用を促進(非磷酸化BP:npBP-1)あるいは抑制(磷酸化BP:pBP-1)することが知られている. そこで卵巣腫瘍内容液中のIGF-IおよびIGFBP-1を測定し, それらが卵巣腫瘍の増殖に関わっているかを検討した. 【方法】卵巣腫瘍30例(うち悪性腫瘍14例)を対象とし, 摘出時に腫瘍内容液を採取した. IGF-Iは蟻酸抽出後に, IGFBP-1は直接ELISA法により測定を行なった. また磷酸化の有無をnon-denaturing SDS PAGEおよびimmunoblot法により検討した. 更に抗IGFBP-1抗体を用いて免疫染色を行い, その局在について検索を行なった. 【成績】①卵巣腫瘍内容液中のIGF-Iは悪性群が 59.6 ± 12.3 ng/ml, 良性群が 55.5 ± 20.8 ng/mlと両者に有意差を認めなかった. ②IGFBP-1値は悪性群が 57.0 ± 13.7 ng/ml, 良性群が 17.4 ± 8.3 ng/mlと悪性群が有意に($p < 0.05$)高値を示した. ③IGFBP-1の磷酸化の動態は, 悪性腫瘍14例中12例(85.7%)がnpBP-1優位であったが, 良性群では同定し得た4例中1例(25%)にとどまった. またIGFBP-1が高値を示した悪性腫瘍4例において血中IGFBP-1も同時検索したところ, 腫瘍内容液はnpBP-1が優位であるのに対して血中では何れもpBP-1優位であった. ④免疫染色ではIGFBP-1は主に癌細胞に強く局在を認めた. 【結論】卵巣腫瘍内容液中のIGFBP-1は悪性腫瘍で有意に高値を示し, 大部分がnpBP-1であることから腫瘍内容のIGF-I活性は良性腫瘍より高く, 卵巣癌の増殖にIGF/IGFBP-1系が関与していることが示唆された.

88 インターロイキン6 (IL-6) によるアポトーシス抑制に対するBcl-2の関与.

石岡伸一, 寒河江悟, 寺沢勝彦, 小林寛治, 杉村政樹, 西岡嘉宏, 工藤隆一
札幌医大

【目的】我々は以前卵巣癌細胞株において, CDDPにより誘導されるアポトーシスが, IL-6 によって抑制的にコントロールされていることを報告した. 今回この過程における抗アポトーシス蛋白 Bcl-2の関与につき検討した.

【方法】3つの上皮性卵巣癌細胞株 JV (漿液性癌), GG (明細胞癌), NF (癌肉腫)を用いて, これらの細胞株を48時間, $10 \mu\text{M}$ CDDP, $10 \mu\text{M}$ CDDP + $0.5-50 \text{ ng/ml}$ IL-6,そして $10 \mu\text{M}$ CDDP + $2 \mu\text{g/ml}$ 抗 IL-6 モノクローン抗体と反応させ, 細胞生存率の測定, アポトーシスの定量及び Bcl-2 蛋白の定量を行なった. 抗癌剤投与後の細胞生存率の測定はトリパンブルー色素除外試験, アポトーシスの定量は蛍光色素 Hoescht33342 を用いた蛍光染色と, 抗ヒストン, 抗 DNA-POD 抗体を用いた ELISA 法による DNA 断片化の定量により判定した. 細胞中 Bcl-2 蛋白レベルも 抗 Bcl-2 抗体を用いた ELISA 法により定量した.

【成績】 $10 \mu\text{M}$ CDDP 投与48時間後, 各々の細胞株でアポトーシスによる細胞死を認めた. CDDP と IL-6 の併用によりアポトーシスの減少を介した抗癌剤効果の減少, 抗 IL-6 抗体との併用によりアポトーシスの増加を介した抗癌剤効果の増強を認めたが, この過程で細胞中の Bcl-2 蛋白のレベルは変化しなかった.

【結論】卵巣癌細胞株において CDDP 誘導アポトーシスは IL-6 により抑制, 抗 IL-6 抗体により増強されたが, このプロセスは抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 を介さない経路で行われている可能性が示唆された.