

**K3-4 牛肉および癌組織のエストロゲン濃度—ホルモン剤使用牛肉の摂取とホルモン依存性癌発生増加との関連—**

北海道大公衆衛生<sup>1</sup>, 北海道対がん協会<sup>2</sup>, あすか製薬メディカル開発研究部<sup>3</sup>, 北海道大<sup>4</sup>, 国立病院機構北海道がんセンター<sup>5</sup>

半田 康<sup>1</sup>, 藤田博正<sup>2</sup>, 渡辺洋子<sup>3</sup>, 本間誠次郎<sup>3</sup>, 金内優典<sup>4</sup>, 加藤秀則<sup>5</sup>, 水上尚典<sup>4</sup>, 岸 玲子<sup>1</sup>

【目的】ホルモン依存性癌は年々増加している。このうち子宮体癌、卵巣癌は近年25年間で8倍、4倍に増加した。その間、食の欧米化により牛肉消費量は5倍に達し、ホルモン依存性癌の増加に似た増加をしている。国内牛肉消費量の25%をアメリカ産牛肉が占めるが、アメリカではEstradiol 17 $\beta$ を含むホルモン剤(デボ剤)の投与が肉牛へ成長促進目的に行われている。牛肉のホルモン依存性癌への関連を検討した。【方法】牛肉脂肪(アメリカ産、国産:n=40, 40), 牛肉赤身(アメリカ産、国産:n=30, 30), および、ヒト癌組織(子宮体癌、卵巣癌:n=50, 50), ヒト正常組織(子宮内膜、卵巣:n=25, 25)に含まれるEstradiol 17 $\beta$  (E2)とEstrone (E1)の濃度をLC-MS/MS(測定限界:E2 0.1pg, E1 0.5pg)で定量した。ヒト組織を用いた研究については被験者の同意と倫理委員会の承認を得た。【成績】アメリカ産牛肉のE2, E1濃度は国産牛肉よりも顕著に高かった。特にアメリカ産牛肉のE2濃度は、脂肪で国産の140倍、赤身で国産の約600倍と極めて高濃度だった。国産牛肉では半数以上の検体がE2, E1濃度ともに測定限界以下だった。子宮体癌組織のE2, E1濃度は正常内膜に比べて進行期I期で高く、III-IV期で低かった。卵巣癌でも同様でI期が最も高濃度だった。【結論】アメリカ産牛肉は国産牛肉に比べて非常に高濃度のエストロゲンを含有している。一方、組織中のエストロゲン濃度の上昇は子宮体癌、卵巣癌の発生初期に関与していると想定される。したがって、ホルモン剤使用牛肉の摂取量の増加は、ヒトの体内へのエストロゲンの蓄積、濃度上昇を促し、ホルモン依存性癌の発生増加に関連する可能性があると推測される。

**K3-5 超微細粒子化コンドロイチン硫酸—被覆DNA複合体を用いた新たなDDSによる癌特異的免疫遺伝子治療**

愛媛大<sup>1</sup>, 大妻女子大家政学部機能材料科学研究室<sup>2</sup>

濱田雄行<sup>1</sup>, 伊藤智子<sup>2</sup>, 芳原智恵子<sup>2</sup>, 小山義之<sup>2</sup>

【目的】オンコリティックアデノウイルス感染キャリア細胞による遺伝子治療では、局所性の癌は完全腫瘍退縮となり近く臨床第一相試験開始の予定であるが、腫瘍内投与に限られ、腹腔内投与では有効性は認められない。従来より、anionicなプラスミドDNAに対しpolyethylenimine (PEI)等の polycationを用いて遺伝子治療が行われてきたが、血中アルブミン等に結合し、抗腫瘍効果は示さない。今回、DNA/polycation複合体を腫瘍特異的な polyanionで被覆加工し、DNA/polycation/polyanion超微細粒子三元複合体の新たなDDS(drug delivery system)を開発し、その抗腫瘍効果を検討したので報告する。【方法】DNAはGM-CSF, polycationにはPEI, polyanionには癌組織のマトリックスで、その受容体のCD44が癌組織に過剰発現しているコンドロイチン硫酸(CS, 分子量1万)およびヒアルロン酸(HA, 分子量100万)を用いた。syngeneic mouse modelとして(C57BL/6 $\times$ C3/He)F1 mouseと同種由来の卵巣癌細胞株OVHMの腹腔内播種性モデルを用いた。【成績】リン酸緩衝液中で調製し、凍結乾燥・再水和することで70nmの超微細粒子の三元複合体が得られた。DNA/PEI/CSはDNA/PEI/HAの7倍の遺伝子導入効率を示した。DNA/PEI/CSのゼータ電位は-10mVであり、DNA/PEI/HAの-20mVに比べてより中性域であった。GM-CSF/PEI/CSは6回の腹腔内投与により50%の完全腫瘍退縮を示すがGM-CSF/PEI/HAは0%であった。【結論】低分子量のコンドロイチン硫酸を用いることにより、より中性域の超微細粒子三元複合体が得られた。これらは癌特異的でより強力な抗腫瘍効果を示すことが明らかとなり、現在、前臨床毒性及び有効性試験を行っている。

**K3-6 進行卵巣癌腹水中のM2マクロファージは転写因子STAT3を介して卵巣癌細胞を増殖させる**

熊本大

高石清美, 田代浩徳, 大竹秀幸, 片瀨秀隆

【目的】マクロファージ(M $\phi$ )は、生体内の微小環境によって抗腫瘍効果を示すM1M $\phi$ と腫瘍の増殖を促進するM2M $\phi$ に分化する。われわれは、進行卵巣癌の腹水(PA)中に存在するM $\phi$ の細胞性格ならびに卵巣癌進展への関与について検討した。【方法】インフォームドコンセントの上、卵巣癌の20例(I期5例, III+IV期15例), コントロールとして子宮筋腫の4例から得られた腹水が、ヒト単球系細胞株THP-1の分化に与える影響を検討した。さらに、ヒト末梢血より単離したM $\phi$ (hM $\phi$ )と卵巣癌細胞株SKOV3の細胞間相互作用について、M $\phi$ の分化に関わるIL-10とSTAT3に着目し、免疫細胞化学を用いて解析を行った。【成績】THP-1細胞に腹水を添加して培養した結果、コントロール群に比較してPA群において培養液中のIL-10濃度が有意に高く(P<0.01), リン酸化STAT3陽性細胞数も有意な増加がみられた(P<0.05)。また、hM $\phi$ とSKOV3の各々の単培養では、いずれもSTAT3のリン酸化がみられないのに対して、共培養ではそれぞれの細胞にリン酸化が確認された。一方、STAT3をsiRNAでknockdownしたhM $\phi$ との共培養では、SKOV3のSTAT3リン酸化が有意に抑制された(P<0.01)。【結論】PA中のM $\phi$ は、STAT3のリン酸化によりM2へと分化し、さらに、細胞間相互作用により卵巣癌細胞のSTAT3リン酸化を促進し、増殖に寄与する可能性が示唆された。以上のことから、PA中のM $\phi$ のM2への分化を抑制することによって、卵巣癌の進展を阻止する新しい治療法の開発が考えられる。