

P-11 体癌化学療法におけるホルモン剤併用の効果増強機構-増殖因子と防御因子の転写活性の検討

京府医大

柏木宣人、上島典子、保田仁介、藤原葉一郎、竹川僚一、加藤俊、岡田弘二

〔目的〕子宮体癌化学療法においてCDDPなどとともに黄体ホルモン剤であるMPAを併用すると抗腫瘍効果が増強される。そこでMPAの併用による効果増強の機構を体癌細胞の増殖因子とCDDPへの障害防御蛋白およびそのmRNA発現の面から検討した。〔方法〕子宮体癌Ishikawa株をCDDPおよびMPAの単独あるいは併用とともに培養した。Ishikawa株のestrogen依存増殖因子であるTGF- α 、および細胞内でのCDDPに対する障害防御蛋白であるグルタチオン(GSH)およびSODを測定し、併せてそれらの転写活性をTGF- α 、 γ -GCS(γ -glutamyl-cysteine-synthetase)、Mn-SODのmRNAの発現の変化から測定し、これらに及ぼすCDDPおよびMPAの効果を検討した。

〔成績〕CDDPとの培養により培地中のTGF- α は時間とともに増加し7日目には332pg/mlと約3.8倍に増加した。一方MPAを併用群では210pg/mlと有意に抑制された。この時TGF- α mRNAの発現は同様に併用群ではCDDP単独群に比して明らかに少なかった。

一方細胞内防御蛋白であるGSHおよびSODはやはりCDDP単独群ではそれぞれ24ng/10⁶cells、243IU/10⁶cellsと4.1倍、3.9倍増加した。一方MPA併用群ではそれぞれ1.2倍、1.7倍の増加とCDDP単独に較べ有意に抑制されていた。この時 γ -GCSmRNAおよびSODmRNAの発現はMPA併用群ではCDDP単独群に較べ明らかに低く抑制されていた。

〔結論〕化学療法におけるホルモン剤併用の効果増強機構について検討した。MPAはCDDP単独使用時の生存細胞内でTGF- α のような増殖因子および細胞内での解毒に預かるGSHやSODのような防御蛋白の発現増加を核内での転写レベルで抑制し、CDDPの効果を増強していると考えられた。

P-12 婦人科癌のゴナドトロピン放出因子受容体と抗増殖作用：エストロゲン受容体におよぼす影響

岐阜大

堀部進次、今井篤志、古井辰郎、玉舎輝彦

〔目的〕ゴナドトロピン放出因子(Gn-RH)のアナログが内膜癌や卵巣癌の進行例に投与され、有効である場合が報告されている。しかし、その抗増殖作用の分子機構に関しては未解決な面が多く残されている。今回、婦人科癌のGn-RH受容体(Gn-RHR)の受容応答機構と細胞内現象を観察した。〔方法〕対象は手術的に摘出した婦人科腫瘍、正常組織およびそれらの細胞株とした。Gn-RHRは[³H]Gn-RH結合動態ならびにmRNAをRT-PCR法で検出することによって検討した。イノシトールリン脂質(PI)のリン酸化を観察する際には、組織あるいは細胞から分離した形質膜をPIの存在下で[³²P]ATPとインキュベートした。エストロゲン受容体(ER)は、[³H]エストラジオールの結合動態とERmRNAをノザンブロットで定量することによって検討した。〔結果〕Gn-RHRは上皮性卵巣癌および内膜癌に高頻度(検体の90%以上)に検出された。一方、頸癌組織ならびに頸癌細胞株にはGn-RHRは一例も見い出されなかった。nMオーダーのGn-RHは卵巣癌・内膜癌のERの最大結合能を1.2倍に上昇したが、 μ MオーダーGn-RHは約30%に抑制した。これを反映してERmRNAレベルも二相性に変化した。PIキナーゼ活性も高濃度Gn-RHによって抑制された。〔結論〕内膜癌や卵巣癌といった、エストロゲン依存性癌にはGn-RHRが存在することが示された。しかも、高濃度のGn-RHでこれらの腫瘍のGn-RHRを占有すると、PIキナーゼを介してERの発現が抑制される。つまり、Gn-RHアナログの抗増殖効果はERの減少を介してであることが推測された。