

P-346 cDNA microarray を用いた Paclitaxel (PTX)・Docetaxel (DTX) のアポトーシス関連遺伝子の挙動に関する検討

札幌医大

杉村政樹, 寒河江悟, 石岡伸一, 寺沢勝彦, 小林寛治, 工藤隆一

【目的】昨年, 我々は PTX が主に P53 非依存性経路のアポトーシスを介して抗癌剤効果を発揮し, これらの経路の抑制が抗癌剤耐性に関連することを報告したが, 今回, 更に同じ Taxane 系薬剤の DTX を用いて PTX 耐性と DTX 耐性の共通性, 相異につき cDNA microarray を用いて検討した。

【方法】卵巣癌細胞株 KF および IC50 値で約 10 倍耐性を示す KFTX を用い PTX と DTX を 10 μ M の濃度で 24 時間接触させた後, mRNA を抽出し cDNA microarray を用いてその前後のアポトーシス関連遺伝子の変動を検討した。

【成績】両薬剤に共通して 5 倍以上の発現増強があった遺伝子は KF では Caspase-6, Caspase-9, KFTX では Bag-1 であった。薬剤別では KF で PTX のみに発現増強したものは Elongin A, NF1・2, Caspase-3, DTX では Bad, SIVA であった。また KFTX では PTX 投与で発現増強を示したものはなかったが, DTX では Bad, Caspase-6, Rb p107 が発現増強していた。KFTX では IC50 値で PTX より DTX で 5% 低かった。

【結論】PTX も DTX もその抗癌剤効果の発現には共通して P53 非依存性経路の重要性が示されたが, それぞれの薬剤で特異的に発現する遺伝子群もあり, それらの遺伝子群が両薬剤の KF, KFTX に対する感受性の差に関与していると考えられた。特に DTX では Bad を介するアポトーシス経路が重要と考えられた。今後蛋白レベルでの機能を含めて詳細な検討を要すると思われた。

P-347 PTEN 遺伝子導入による卵巣癌の抗癌剤, 特に CPT-11 の感受性増強に関する基礎的研究自治医大¹, 同大宮医療センター²嵯峨 泰¹, 鈴木光明², 高野貴弘¹, 竹井裕二¹, 町田静生¹, 大和田倫孝¹, 佐藤郁夫¹

【目的】最近, PTEN 癌抑制遺伝子の高発現は, ある種の癌細胞の抗癌剤感受性を増強するとの報告がある。PTEN の抗癌剤感受性増強作用が卵巣癌においてもみられるか否か, またどのような機序かを明らかにするために, PTEN cDNA を卵巣癌細胞に遺伝子導入し検討した。

【方法】PTEN 発現プラスミドベクターをリン酸カルシウム共沈法により卵巣癌細胞 SHIN-3 および HRA に遺伝子導入した。CDDP, paclitaxel, CPT-11, gemcitabine に対する感受性を XTT assay により, またアポトーシスを Hoechst 33258 染色, topo-I 活性を relaxation assay により検討した。

【成績】PTEN 高発現細胞 SHIN-3/PTEN および HRA/PTEN を樹立した。SN-38 (活性型 CPT-11) に対する SHIN-3/PTEN の IC₅₀ 値は 800 nM で, 親株 (5300 nM) より 6.6 倍の高感受性を示した。他の抗癌剤に対しては差はみられなかった。HRA/PTEN ではいずれの抗癌剤に対しても感受性に差がみられなかった。SN-38 接触 24 時間後の SHIN-3/PTEN のアポトーシス細胞の割合は 16.6 $\pm$ 0.7% で, 親株 (8.6 $\pm$ 0.9%) より有意に増加した ($p < 0.01$)。また topo-I 活性は, 約 1/2 に低下した。

【結論】PTEN 高発現は卵巣癌細胞の CPT-11 に対する感受性を増強することが示された。作用機序は, PTEN 高発現に伴う癌細胞のアポトーシス誘導と topo-I 活性の阻害が示唆された。PTEN 高発現による CPT-11 感受性増強を介した卵巣癌遺伝子治療の可能性が示唆された。

P-348 卵巣癌における Hypoxia-inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) 遺伝子発現島根医大¹, 東北大加齢研病理²西村淳一¹, 中山健太郎¹, 竹林勇二², 秦 幸吉¹, 藤脇律人¹, 福本 学², 宮崎康二¹

【目的】HIF-1 α は低酸素により誘導される転写因子であり VEGF を介して血管新生に関与していると考えられている。近年, 子宮頸部癌で HIF-1 α の高発現が予後因子であると報告されたが卵巣癌でのその発現の意義は不明な点が多い。今回, 我々は卵巣癌における HIF-1 α の遺伝子発現と臨床病理学的検討及び血管新生との関連を検討した。

【方法】卵巣癌 60 例における HIF-1 α の遺伝子発現と血管新生との相関を RT-PCR 法と CD34 の免疫染色を用いて行った。

【成績】HIF-1 α の遺伝子発現は臨床進行期, 組織型, 腫瘍内血管密度, 予後とは相関が認められなかったが, 高分化癌に比べて中, 低分化癌では有意に高発現であった ($P = 0.027, P = 0.004$)。卵巣癌全体では腫瘍内血管密度と HIF-1 α 及び VEGF の遺伝子発現に相関は認められなかったが, 低分化癌では腫瘍内血管密度と HIF-1 α 及び VEGF 遺伝子発現との間に有意な正の相関が認められた ($R = 0.501, P = 0.016; R = 0.424, P = 0.048$)。

【結論】低分化型の卵巣癌においては HIF-1 α , VEGF を介する血管新生系の存在が示唆された。また血管新生関連因子である HIF-1 α は卵巣癌では予後因子ではないことが示された。