

P-76 COX-2 inhibitor と抗癌剤との併用による子宮内膜癌細胞の増殖抑制に関する検討

藤田保健衛生大

石川くにみ, 長谷川清志, 中村あずみ, 大橋由政, 黒木 遼, 宇田川康博

【目的】我々は、内膜癌細胞株に対する COX-2 inhibitor による細胞増殖抑制効果は、G1 arrest や血管新生抑制さらに telomerase 活性の抑制などにより惹起されることを報告してきたが、今回、抗癌剤との併用効果に関して検討した。【方法】1) COX-2 非発現内膜癌株 SNG-II と発現株 OMC-2 を用いて、CDDP (1~10 μ g/ml), paclitaxel (1~10 μ g/ml), etodolac (COX-2 inhibitor: 1~100 μ g/ml) をそれぞれ単独並びに etodolac と抗癌剤との併用添加による増殖能の変化につき MTT assay により検討した。2) OMC-2 を用いて抗癌剤添加後の COX-2 の発現変化、さらに ABC トランスポーターとして MDR1, MRP1, MRP2 および MRP3 の発現変化を RT-PCR にて検討した。【成績】1) etodolac 単独添加では COX-2 発現株 OMC-2 のみで増殖抑制を示した。2) etodolac は OMC-2 に対し抗癌剤の抗腫瘍効果を増強した。その増強効果は低濃度の抗癌剤との併用時により顕著であった。3) OMC-2 では抗癌剤、特に paclitaxel 処理により COX-2 が up-regulate された。また、MRP2 の発現が誘導され、MRP1, MRP3 も up-regulate された。さらに etodolac 添加により MRP (特に MRP3) は down-regulate された。【結論】COX-2 発現細胞株では抗癌剤処理により COX-2 が誘導され、誘導された COX-2 は抗癌剤抵抗性に働くことから、これを抑制する COX-2 inhibitor は抗癌剤の抗腫瘍効果を増強すると考えられた。

P-77 ORF12 遺伝子の子宮内膜癌老化誘導能の検討

九州大生医研

加藤秀則, 浅野間和夫, 近藤晴彦, 松田貴雄, 和氣徳夫

【目的】我々は、子宮内膜癌一番染色体長腕の共通欠失部位 (LOH) より内膜癌抑制遺伝子候補として ORF12 を同定した。この遺伝子が内膜癌抑制遺伝子たり得るか否かについて検討した。【方法】(1) 子宮内膜癌 7 株については RT-PCR で、症例は患者の了承のもとにゲノム PCR で ORF12 を増幅し蛍光シーケンサーにて塩基配列を検討した。(2) ORF12 発現ベクターを内膜癌細胞株 HHUA および Ishikawa に導入し、a) 増殖能、形態の変化、b) TRAP 法によるテロメア活性の変化、c) ウェスタンブロットによる細胞死に関与する p16, p21, p53 遺伝子の発現変化について検討した。【成績】(1) 子宮内膜癌 7 株のうち 1 株は、発現の消失があり他の 1 株では塩基の欠失がみられ、残り 5 株中 4 株でアミノ酸変異を伴う塩基置換が観察された。1 番染色体長腕に LOH が観察された 10 例の検討では 3 例で、ORF12 遺伝子エクソン 1-3 の欠損が観察され他の 7 例にも塩基変異が観察された。(2) ORF12 導入 HHUA および Ishikawa クローンでは、a) 細胞が平坦化した多核細胞が多数出現し、老化死のマーカーである β -gal 染色が陽性で、b) テロメア活性は親株に比して抑制され、c) p16, p53 遺伝子の発現変化はなく、p21 の変化も一定の傾向は見られなかった。【結論】内膜癌の 40% 程度に 1 番染色体 (1q42) の欠失が観察されるが、そのほとんどが ORF12 の遺伝子変異をもつと考えられること、この遺伝子を内膜癌細胞に導入すると細胞老化を誘導することより、ORF12 は内膜癌抑制遺伝子のひとつと考えられた。細胞老化に関与する p16, p21, p53 の発現変化は起こらないため、これら遺伝子の下流で細胞老化誘導に働くことも示唆された。

P-78 子宮体癌における PPAR γ の発現と ligand による抗腫瘍効果に関する検討

藤田保健衛生大

黒木 遼, 長谷川清志, 安江 朗, 多田 伸, 宇田川康博

【目的】核内ホルモン受容体である Peroxisome Proliferator Activated Receptor (PPAR γ) は、各種癌細胞株に発現し、その活性化による増殖抑制が報告されているが、婦人科領域での検討はほとんどなされていない。今回、子宮体癌における PPAR γ の発現とその ligand の抗腫瘍効果に関して検討した。【方法】1) 同意を得て採取した正常体内膜 9 例 (増殖期 5 例, 分泌期 4 例) と子宮体癌 16 例の組織および 4 種類の子宮体癌細胞株 (SNG-II, OMC-2, HEC-108, TMG-L) を用いて、PPAR γ mRNA の発現を RT-PCR にて検討した。2) 細胞株を用いて PPAR γ ligand である pioglitazone (PGZ) および 15-deoxy-PGJ2 を添加した場合の増殖能の変化を MTT assay にて検討した。3) ligand 添加による cell cycle の変化を FCM で検討した。【成績】1) 正常体内膜 (増殖期, 分泌期)、体癌とも全例に PPAR γ の発現を認めた。両者間に有意な差は認めなかった。2) 体癌 4 株中 1 株 (OMC-2) のみに PPAR γ mRNA の発現を認めたが、PPAR γ ligand は細胞株によって感受性は異なるものの 4 株全ての増殖を濃度依存性に抑制した。その抑制効果は PGZ より 15-deoxy-PGJ2 添加にてより著明であった。3) 15-deoxy-PGJ2 添加による G0/G1 期の比率の有意な増加が認められた。【結論】PPAR γ は、体内膜細胞の癌化との関連は不明であるが、子宮体癌の増殖制御に関与していることが示された。さらに、その ligand は G1 arrest を惹起し増殖抑制に関与することが判明した。