

P1-142 Endostatin/Collagen XVIII の卵巣癌に対する抗腫瘍効果

弘前大

重藤龍比古, 横山良仁, 辛 兵, 二神真行, 水沼英樹

【目的】Endostatin (ES) は Collagen XVIII の Fragment で内因性の血管新生抑制物質である。今回 ES の卵巣癌に対する抗腫瘍効果を検討した。【方法】ES と VEGF の関係を調べるため Lac-Z 標識の VEGF 遺伝子を挿入した ES knockout mouse (VEGF⁺ES^{-/-}) を作製し網膜・水晶体の VEGF 発現を β -galactosidase 染色で調べた。8 週齢のヌードマウス背側に 0.5×10^6 /ml の卵巣癌細胞 OVCAR-3 を移植した担癌モデルと同種ヌードマウスに同濃度の卵巣癌細胞 DISS を腹腔内に移植した癌性腹膜炎モデルを作製した。ES は担癌マウスには 12.5mg/kg を腫瘍周囲に皮下注射し、癌性腹膜炎マウスには同量を腹腔内に投与した。コントロール群 (CONT 群), ES 群, CDDP 腹腔内投与 (5mg/kg) 群 (CDDP 群) に分け、腫瘍制御率, 生存期間, 腫瘍中 (T)・腹水 (A) 中の VEGF 量 (ELISA 法), 腫瘍中微小血管密度 (MVD, CD31 陽性), 腫瘍中アポトーシス出現頻度 (TUNEL 法) を検討した。【成績】1) VEGF⁺ES^{-/-}マウスでは Wild type (VEGF⁺ES^{+/+}) に比べ VEGF の発現は増加していた。2) 腫瘍制御率は CONT 群に比べ ES 群 35%, CDDP 群 34% であった ($p < 0.005$, $p < 0.002$)。3) 生存期間は CONT 群で 31.2 日であった。60 日生存率は CDDP 群 55.6%, ES 群 60% であり各々 CONT 群と比べ生存期間は有意に延長した。4) T・A 中の VEGF 量は CONT 群に比べ ES 群ではそれぞれ 30%, 63% まで減少した。MVD は CONT 群 $23.3 \pm 4.1/\text{mm}^2$, ES 群 $13.0 \pm 4.3/\text{mm}^2$ であった ($p < 0.005$)。アポトーシスの頻度は CONT 群 $12.8 \pm 1.3/\text{mm}^2$, ES 群 $15.8 \pm 3.1/\text{mm}^2$ であった ($p = 0.088$)。【結論】ES は CDDP と同等の抗腫瘍効果を示した。ES は卵巣癌において VEGF 発現を抑制し血管新生抑制作用を発揮することが示唆された。

P1-143 卵巣腫瘍における血管新生調節因子の発現パターンの解析東邦大医療センター大森病院¹, 東京医歯大分子細胞機能学教室², 埼玉医大総合医療センター³土屋雄彦¹, 林 秀隆¹, 浅川恭行¹, 前村俊満¹, 間崎和夫¹, 中浜健一², 田中政信¹, 竹田 省³, 森田育男², 久保春海¹

【目的】さまざまな癌の進展には血管新生が認められ、癌の悪性化と血管新生の関係が注目されている。現在、血管新生促進因子として血管内皮細胞由来増殖因子 Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) が癌の進展において重要な役割を果たしていると考えられている。一方、血管新生抑制因子による癌の増殖抑制も報告されている。今回、生体内で最も強力な血管新生抑制因子である Pigment Epithelium Derived Factor (PEDF) と VEGF の産生量を卵巣腫瘍で調べるとともに、卵巣腫瘍の悪性化における PEDF の役割について検討した。【方法】検体はインファームド・コンセントが得られて採取した卵巣癌 25 例と良性卵巣腫瘍 10 例を用いた。VEGF, PEDF の各遺伝子発現量を Real-time PCR 法にて定量した。さらに抗 CD146 抗体を用いた免疫染色法で腫瘍組織内の血管密度を検討した。【成績】悪性腫瘍においては、良性腫瘍と比較し血管密度の増加が認められた。悪性腫瘍では良性腫瘍に比し VEGF の発現量は高値、PEDF 発現量は低値を示した。さらに腫瘍の悪性化に伴い VEGF 発現量/PEDF 発現量の比率が上昇した。一方、VEGF 発現量の低い悪性腫瘍では PEDF 発現量の異常低下が認められた。さらに、生理的血管新生と関与すると考えられている EG-VEGF (Endocrine Gland- Vascular Endothelial Growth Factor) は悪性腫瘍で明らかな発現低下が認められた。【結論】悪性腫瘍における血管新生の亢進には VEGF と PEDF のバランスが重要であるが、VEGF 発現量が低値の腫瘍については PEDF 発現量の低下が腫瘍の悪性化に深く関わっていると考えられた。

P1-144 Glutathione peroxidase 3 (GPX3) は卵巣明細胞腺癌の抗癌剤耐性に関与する自治医大¹, 自治医大附属大宮医療センター²嵯峨 泰¹, 和田智明¹, 竹井裕二¹, 高野貴弘¹, 高橋佳容子¹, 野中宏亮¹, 佐藤尚人¹, 今野 良², 大和田倫孝¹, 鈴木光明¹

【目的】卵巣明細胞腺癌はシスプラチン等の抗癌剤に耐性であることが知られている。われわれは培養細胞株を対象とした DNA マイクロアレイおよびリアルタイム RT-PCR による検討から、明細胞腺癌では漿液性腺癌に比べて GPX3 が高発現していることを報告してきた。GPX3 の明細胞腺癌のシスプラチン耐性への関与を明らかにするため、分子生物学的研究を施行した。【方法】1) GPX3 発現プラスミドベクターを作成し、GPX3 低発現漿液性腺癌細胞 SHIN-3 にリン酸カルシウム共沈法により遺伝子導入した。2) GPX3 に対するステムループタイプの short interfering (si) RNA を発現ベクター化し、GPX3 高発現明細胞腺癌細胞 KK および OVMANA に同様に遺伝子導入した。3) 遺伝子導入株のシスプラチンに対する感受性の変化を XTT assay により検討した。【成績】1) GPX3 高発現株 (SHIN-3/GPX3) を樹立した。SHIN-3/GPX3 のシスプラチンに対する感受性は、コントロールに比べて 1/3 以下に低下した。2) GPX3 低発現株 (KK/siGPX3 および OVMANA/siGPX3) を樹立した。KK/siGPX3, OVMANA/siGPX3 のシスプラチンに対する感受性はコントロールに比べて各々 3.3 倍, 4.0 倍に増強した。【結論】卵巣明細胞腺癌の抗癌剤、とくにシスプラチン耐性機序のひとつに、GPX3 が関与していることが示された。GPX3 を標的とした分子標的治療の可能性が示唆された。