

P3-49 腫瘍特異的増殖性ウイルス療法の抗癌剤耐性卵巣癌に対する効果

金沢大

高倉正博, 京 哲, 橋本 学, 森 紀子, 水本泰成, 生駒友美, 張 波, 中村充宏, 井上正樹

【目的】抗癌剤, 特にプラチナ製剤に耐性の卵巣癌の治療に確立されたものはない. 我々が開発した腫瘍特異的増殖性アデノウイルス (OBP-301) はテロメラーゼの酵素活性蛋白である *hTERT* のプロモーターを組み込むことでテロメラーゼが活性化されている細胞でのみ増殖能を持つようにデザインされている. すでに卵巣癌細胞株 SKOV3 を用いたマウス腹膜播種モデルでその有効性を実証したが, 今回の研究ではプラチナ耐性卵巣癌への効果を検討した. 【方法】シスプラチン感受性である卵巣癌細胞株 A2780 と SKOV3, ならびにその派生株で CDDP 耐性株である 2780CP と SKOV3/SD-P を用いて OBP-301 単独あるいはシスプラチンとの併用での殺細胞効果を観察した. 次いでシスプラチン耐性に関与していると考えられる hMLH1, MDR1, GST-pi 等の発現が OBP-301 感染で変化するか否か Western blot 法等で検討した. 【成績】OBP-301 単独投与では A2780 とその派生株, ならびに SKOV3 とその派生株の間で同等の殺細胞効果が認められた. OBP-301 とシスプラチンとの併用では低濃度シスプラチン (1 μ M) で耐性株においても 20% 程度の殺細胞効果の増強が認められた. OBP-301 感染による hMLH1, MDR1, GST-pi の発現の変化は認められなかった. 【結論】OBP-301 はシスプラチン耐性株に対して単独投与で有効な殺細胞効果を示すと同時に, シスプラチンとの併用で耐性株でのシスプラチン感受性を改善する. OBP-301 は既知の薬剤感受性因子に影響を与えず, 新たなメカニズムを介する作用と思われる.

P3-50 卵巣癌に対する光線力学的療法の有効性

弘前大

松木もえ, 重藤龍比古, 二神真行, 横山良仁, 水沼英樹

【目的】光線力学的療法 (photodynamic therapy; PDT) は親癌和性光感受性薬品と可視光線によって引き起こされる光化学反応を利用した治療法で癌組織中に活性酸素を生成させその力によって癌組織を壊死させる. 今回我々は卵巣癌に対して 5-アミノレブリン酸メチルエステル塩酸塩 (ALA methylester) を用いた PDT の抗腫瘍効果を検討した. 【方法】ヒト漿液性卵巣癌細胞 HTOA をヌードマウス背側皮下に移植し腫瘍長径が 2mm になった時点で 1) コントロール (光照射のみ) (n=5), 2) 250mg/kg ALA methylester 腹腔内投与 +1 時間後腫瘍への光照射 (Irradiated ALA methylester ip) (n=5) の 2 群に分け, 週 2 回の PDT を施行して腫瘍増殖の推移を 3 週間比較した. 腫瘍への光照射はハロゲンランプを使用し照射時間は 10 分間とした. 【成績】Irradiated ALA methylester ip 群の腫瘍増殖はコントロール群と比べ有意に抑制された (Mann-Whitney test, $P < 0.01$). 治療 3 週間目の腫瘍重量はコントロール群 5.34 ± 1.54 g に対し Irradiated ALA methylester ip 群は 2.58 ± 1.45 g であった ($P < 0.01$). いずれの群でも光照射による副作用は発生しなかった. 【結論】PDT は卵巣癌に対して有効な治療法になりうる可能性が示唆された. 現在組織型の違う卵巣癌細胞を用いて PDT の効果を検討中である.

P3-51 卵巣癌における転写制御因子 NAC-1 をターゲットとした分子標的治療確立のための基礎的検討

島根大

中山健太郎, 石橋雅子, 片桐敦子, ヤスミンシャミマ, 飯田幸司, 宮崎康二

【目的】昨年, 我々は新規転写制御因子 NAC-1 が卵巣癌で有意に高発現しており, Oncogenic な機能を有する事を報告した. 今回, NAC-1 を標的とした治療法確立のための基礎的検討を行った. 【方法】NAC-1 に対する Si-RNA や NAC-1 のドミナントネガティブタンパクを用いた阻害実験を行った. 免疫沈降法, ウェスタンブロット法を用いて NAC-1 タンパクの結合領域の検討及び, 機能解析を行った. 【成績】免疫沈降法を用いると N-terminal 領域にて NAC-1 はホモダイマーを形成している事が明らかとなった. NAC-1 が高発現している SKOV3, Hela 細胞に N-terminal 領域の Small deletion mutant を遺伝子導入し発現させ, 蛍光染色すると NAC-1 の形態が点状からヌードル状に変化した. すなわち, N-terminal 領域の Deletion mutant はドミナントネガティブタンパクとなり得る事が示唆された. そこで我々は N-terminal 領域の Deletion mutant がトネガティブタンパクの機能を持つか否かについて Tet-off system (テトラサイクリン誘導ベクター: 培地中のテトラサイクリン濃度を変える事により遺伝子発現を調節できる) を用いて Deletion mutant の発現調節を行った. この結果, Deletion mutant を発現させると SKOV3, Hela 細胞にはいずれも細胞死が誘導された. この Tet-off system を導入した SKOV3, Hela 細胞をヌードマウスに移植し腫瘍生成後, ドミナントネガティブタンパクを発現させると, 腫瘍は縮小した. 本研究は当施設の倫理委員会の承認を得ている. 【結論】NAC-1 の N 末結合領域に作用し, BTB 結合を抑制する small compound あるいは, peptide の合成が, 卵巣癌に対する新規分子標的治療になる事が示唆された.