

P1-11-5 卵巣癌腹膜播種における腹膜中皮細胞と卵巣癌細胞間の相互作用

名古屋大

藤掛佳代, 柴田清住, 内海 史, 関谷龍一郎, 三井寛子, 鈴木史朗, 水野美香, 梶山広明, 吉川史隆

【目的】癌微小環境において、癌関連線維芽細胞 cancer associated fibroblast (CAF) の重要性が注目されているが、その起源および機能については未だ不明な点も多い。我々は、卵巣癌の腹膜播種において、腹膜中皮細胞がCAFに類似した働きを示し、癌の進行を促進している可能性について検討した。卵巣癌細胞と腹膜中皮細胞との相互作用、さらに腹膜中皮細胞が産生する血管内皮増殖因子 vascular endothelial growth factor (VEGF) について検討した。【方法】学内倫理委員会の承認のもと文書による同意を得て、手術検体より腹膜中皮細胞を分取し、TGF- β 1 (transforming growth factor- β 1)、卵巣癌細胞株の培養上清、腹水を添加し、形態変化を評価した。正常中皮細胞とTGF- β 1の添加により形態変化した中皮細胞に対しマイクロアレイ解析を行った。正常中皮細胞と形態変化した中皮細胞の培養上清中のVEGF濃度をELISAにて測定した。【成績】腹膜中皮細胞は、TGF- β 1、卵巣癌細胞株の培養上清、癌性腹水の添加により敷石状から線維芽細胞様に変化し、EMTマーカーおよびCAFマーカーの発現が上昇した。マイクロアレイ解析より線維芽細胞様形態の中皮細胞では、IFG-1, 2, HB-EGF, PDGF, VEGF-Aの発現亢進がみられた。線維芽細胞様形態の中皮細胞は、正常中皮細胞に比してVEGFの分泌が著明に亢進しており卵巣癌細胞株からのVEGFの分泌よりも著明に高値であった。【結論】卵巣癌腹膜播種の局在における腹膜中皮細胞と卵巣癌細胞の相互作用の抑制が腹膜播種の血管新生を阻害し、新規治療法につながる可能性がある。



P1-11-6 PLAGL2は卵巣癌細胞においてRac1の活性化により細胞遊走能を制御する

名古屋大

関谷龍一郎, 三井寛子, 鈴木史朗, 水野美香, 梶山広明, 柴田清住, 吉川史隆

【目的】PLAGL2 (Pleomorphic adenoma gene like-2) はC2H2タイプのzinc finger transcriptional factorで、PLAGファミリーに属している。PLAG遺伝子の中には腫瘍形成に関与するとの報告が見られるものもあるが、PLAGL2に関しては生物学的な役割はまだあまり知られていない。以前に、我々はPLAGL2がアクチン細胞骨格の構成と細胞遊走能を制御することを報告した。今回、PLAGL2のさらなる機能解析を試みた。【方法】卵巣癌細胞株であるES-2, Hey細胞を使用し、siRNAを用いたPLAGL2の発現抑制系及び乳癌細胞株MDA-MB-231細胞で形態変化、機能解析を行なった。また、DNAマイクロアレイ解析にてPLAGL2により発現が誘導される遺伝子の検索を行った。【成績】PLAGL2の発現抑制により細胞骨格ストレスファイバーの構築が促進されることがわかった。また、同時にFocal adhesionの形成も見られた。アクチン骨格の構成に必要であることが知られているRhoA, Rac1, Cdc42などのsmall GTPaseの活性変化は、PLAGL2抑制によりRhoA活性が上昇し、Rac1活性は抑制された。細胞運動能はPLAGL2の抑制により低下し、反対にPLAGL2の強制発現により亢進した。次に、PLAGL2抑制によるDNAマイクロアレイ解析を行ったところ、Racに特異的なGTPase結合タンパク質であるCHN1 (chimerin1)の発現の上昇を認めた。【結論】PLAGL2はsmall GTPaseの活性を調節することにより、細胞運動及びアクチン骨格の構成を制御していると考えられた。また、PLAGL2による細胞遊走能の変化はRac1が深く関わっており、Rac1の変化にはGTPase結合タンパク質CHN1が関与していることが示唆された。

P1-11-7 細胞極性蛋白質Par3 (Partitioning defective 3)は卵巣癌の上皮間葉転換に関与する

東京大

中村寛江, 川名 敬, 長阪一憲, 田口 歩, 吉田光代, 西田晴香, 藤本麻葉, 井上知子, 佐藤雅和, 織田克利, 大須賀穰, 藤井知行

【目的】卵巣癌では、腹腔内播種、転移が重要な予後規定因子であり、これらの病態と上皮間葉転換 (EMT) が密接に関係する。また細胞極性蛋白質の機能低下はEMT化の一端を担っている。本研究では、EMT化に関与するCadherin, integrin, STAT3/IL6系において細胞極性蛋白質Par3 (Partitioning defective 3)の機能を解明することを目的とした。【方法】卵巣癌細胞株であるSKOV3 (漿液性腺癌)、JHOC5 (明細胞腺癌)のEMT化を誘導するため、これらの細胞にTGF β を添加し、E-Cadherin, integrin β 3の変化を調べた。Par3を阻害するために、これらの細胞にsiRNA (siPar3)を導入し、E-Cadherin, integrin β 3, STAT3/IL-6系の変化を、定量RT-PCR, ELISA, ウェスタンブロット法で調べた。また浸潤能についてはマトリゲル浸潤アッセイを用いた。【成績】TGF β 刺激下では、E-Cadherin発現はSKOV3で低下、JHOC5で不変であり、integrin β 3発現はSKOV3で上昇、JHOC5で低下した。E-Cadherin低下とintegrin β 3上昇を示したSKOV3は、TGF β 刺激によってEMT化したと考えられた。siPar3によって、E-Cadherin発現はSKOV3で低下し、JHOC5で不変であった。これはTGF β 刺激と同じ動きであった。STAT3/IL-6系に対しては、siPar3によってJHOC5のIL-6産生とSTAT3リン酸化が抑制された。浸潤能は、siPar3によってSKOV3で上昇し、JHOC5で低下した。【結論】TGF β 刺激によってSKOV3はEMT化した。JHOC5はしなかった。Par3阻害で同様の現象が見られたことからPar3が卵巣癌のEMT化制御に関与すると考えられた。JHOC5がEMT化しなかった機序としてPar3のSTAT3/IL6系維持が関与することが示唆された。