

〈2〉 卵巣癌におけるp53依存性アポトーシス誘導とシスプラチン感受性との関連の解明

織田 克利

埼玉県立がんセンター外科第二部婦人科

背景；卵巣癌は比較的抗癌剤の感受性が高い腫瘍ではあるが、抗癌剤によるアポトーシス誘導機序は未だ解明されていない点が多い。p53蛋白はシスプラチンなどの抗癌剤によるアポトーシス誘導に重要であり、アポトーシス誘導能をもつp53標的遺伝子(p53 AIP1等)の役割が注目される。

研究目的；卵巣癌におけるp53 AIP1の変異の有無を調べ、アポトーシス誘導能の喪失が発癌と関連していないかを検討する。また、卵巣癌細胞株における抗癌剤感受性がp53やp53標的遺伝子の発現と相関しているかを解析する。

方法； a. アポトーシス誘導能を有する標的遺伝子p53 AIP1の変異の有無を卵巣癌検体を用い、PCR-SSCP, direct sequence 法にて検索する。

b. 卵巣癌細胞株にシスプラチンを投与した後に、細胞死が誘導されるかを調べ、p53、p53標的遺伝子の発現を、RT-PCR, Western-blotting 法にて検出する。

結果； a. 卵巣癌46検体のうち、p53 AIP1のエクソン2で、2例に silent mutation を認めた。しかしながら、isoform α 、 β に共通する coding region については、他には変異は認められなかった。

b. p53を欠失したSKOV3細胞株においては、シスプラチンの感受性は低く、p53 AIP1など、標的遺伝子の発現も誘導されなかった。一方、p53に変異のないHTOA株においては、シスプラチン投与後、p53及びp53 AIP1の発現誘導が認められた。

考察；卵巣癌におけるシスプラチンの感受性について、p53およびp53 AIP1等の発現誘導が関連している可能性があると考えられた。p53標的遺伝子はいずれも変異の報告例は少なく、p53 AIP1においてもそれ自身の変異ではなく、p53の発現異常に付随して、機能が阻害されている可能性がある。