

〈9〉 ヒト羊水由来癌転移抑制物質bikuninを用いた卵巣癌遺伝子治療に関する基礎的研究

鈴木 美香

(代行発表 小林 浩)

浜松医科大学産科婦人科学教室

ヒト羊水由来bikuninは毒性がなく進行卵巣癌患者への注射により標準治療よりも良好な5年生存率を示すことを報告した。しかし、毎日患者にbikuninを注射しなければならず患者のQOLの低下をきたすおそれがある。そこで、患者筋肉組織などにbikunin遺伝子を組み込んで定常的発現がおこれば外因性にbikuninを注射しなくてもよいことになる。まずはじめに、悪性度の高い卵巣癌細胞HRAにbikunin遺伝子を導入すると癌細胞の性格がどのように変化するかを検討した。①HRAにbikunin遺伝子を導入して5つの安定クローンを得た。これらの細胞からはbikunin蛋白が産生されることをWestern blotにより確認した。②このbikunin遺伝子導入株はすべてウロキナーゼmRNA発現が抑制されていた。③bikunin遺伝子導入株のMAP kinaseリン酸化、例えばERK1/2リン酸化は野生株と比較すると低下していた。④bikunin遺伝子導入株からbikunin産生を抑制するとこれらの生物活性(ERK1/2リン酸化、ウロキナーゼ産生抑制)は消失した。⑤in vitro癌細胞浸潤実験でbikunin遺伝子導入株による浸潤能低下を認めた。⑥bikunin遺伝子導入株と野生株でヌードマウスに癌性腹膜炎モデルを作成した。癌性腹膜炎の程度、横隔膜下の転移、血性腹水の程度はbikunin遺伝子導入株で抑制されており、担癌マウスの生存期間はbikunin遺伝子導入株で有意に延長した。

今後は担癌マウスにbikunin遺伝子あるいはbikunin改変体遺伝子を導入した系を作成し、bikunin遺伝子導入株と同様の手法で、野生株を移植したときの、癌性腹膜炎の程度、横隔膜下の転移、血性腹水の程度はbikunin遺伝子治療群で抑制されるかどうか、また、担癌マウスの生存期間も延長するかどうか検討する予定である。

参考文献

1. Suzuki M., et al. Suppression of invasion and peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer cell line by overexpression of bikunin. *Int. J. Cancer*, 104 : 289~302, 2003.
2. Kobayashi H., et al. Kunitz-type Protease Inhibitor, Bikunin, Inhibits Ovarian Cancer Cell Invasion by Blocking the Calcium-dependent Transforming Growth Factor-beta 1 Signaling Cascade. *J. Biol. Chem.*, 278 : 7790~7799, 2003.
3. Suzuki M., et al. Bikunin target genes in ovarian cancer cells identified by microarray analysis. *J. Biol. Chem.*, 278 : 14640~14646, 2003.