

〈6〉 卵巣癌腹膜播種に重要な接着因子の同定とその発現機序の解析

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学産科婦人科学教室 澤田健二郎

我々はまず、卵巣癌をはじめとする上皮由来の発癌が、上皮細胞間の接着因子である E-Cadherin の発現消失によって始まることに着目した。E-Cadherin が強発現している卵巣癌細胞株 RMUG-S に E-Cadherin siRNA を一過性に Transfection し、数種の接着因子 (Integrin, CD44) の発現を検討したところ、細胞外マトリックスの一つである Fibronectin の受容体である Integrin $\alpha 5$ の発現が特異的に増加していることを見出した。

次に、8種類の卵巣癌細胞株を用いて、E-Cadherin と Integrin $\alpha 5$ の発現を検討したところ、E-Cadherin が強発現している細胞株 (RMUG-S, OVCAR5, CaOV3) では Integrin $\alpha 5$ の発現が減弱しており、逆に Integrin $\alpha 5$ が強発現している細胞株 (SKOV3ip1, Hey, A2780, OVMZ6) では、E-Cadherin の発現がほぼ消失していることが判明した。さらに E-Cadherin が中等度発現している RMUG-L では、Integrin $\alpha 5$ も中等度の発現があり、以上より、E-Cadherin の発現消失に伴い Integrin $\alpha 5$ が発現していることを証明した。卵巣癌は卵巣表面の一層からなる卵巣上皮から発生し、大網を始めとする腹腔内臓器へ播種していく。腹腔内臓器は Fibronectin を始めとする細胞外マトリックスで覆われていることより、癌化に伴い E-Cadherin を消失し離脱した卵巣癌細胞が播種病変を形成するべく、Fibronectin 受容体である Integrin $\alpha 5$ の発現を増強することは癌の進展に極めて合目的であるといえる。

さらに、臨床応用の可能性を考え、米国の PDL Biopharma 社が臨床試験中のヒトキメラ化抗 Integrin $\alpha 5$ 抗体である Volociximab を腹膜播種モデルマウスに腹腔内投与したところ、卵巣癌播種病変および腹水の減少を認め、担癌マウスの生存が有意に延長した。抗癌剤ドキシルとの併用試験を行い、毒性の悪化を認めることなく、相加的に播種病変数を減少させた。以上より、Integrin $\alpha 5$ の分子標的治療は卵巣癌腹膜播種の抑制に有用であることが示唆された。これらの成果は現在、投稿準備中である。

上記研究に並行して、妊娠初期においても絨毛細胞が子宮筋層に浸潤し、着床を形成する際に同様に E-Cadherin の発現消失から始まることに着目した。低酸素刺激により、絨毛細胞の E-Cadherin の発現消失に伴い、Integrin $\alpha 5$ の発現が増強し、それに伴い筋層内に浸潤していくことを証明した。実際の胎盤臨床検体を用いて、子宮筋層に深く浸潤する絨毛細胞における E-Cadherin の発現が低下しているのに対し、Integrin $\alpha 5$ の発現が増強しその下流シグナルである FAK がチロシン酸化していることを解明した。これらの成果は現在論文査読中である (Arimoto-Ishida, et al. Endocrinology, in revision)。

参考文献

1. Eri Arimoto-Ishida, Masahiro Sakata, Kenjiro Sawada, Masahiro Nakayama, Fumihito Nishimoto, Seiji Mabuchi, Takashi Tkeda, Toshiya Yamamoto, Aki Isobe, Yoko Okamoto, Ernst Lengyel, Ken-ichiro Morishige, Noriyuki Suehara, Tadashi Kimura. Up-regulation of $\alpha 5$ -integrin by E-cadherin loss in hypoxia and its key role in the migration of extravillous trophoblast cells early implantation. *Endocrinology(in revision)*