

卵巣癌細胞のアポトーシス抑制に関与する遺伝子群を標的とした遺伝子治療併用化学療法の基礎的研究

万代昌紀

京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学

目的 卵巣癌細胞の *in vitro* モデルを用い、アポトーシス関連遺伝子群がシスプラチンにより誘導されるアポトーシスに与える影響を解析した。さらにこれらの発現制御がシスプラチン感受性を亢進させる可能性を検討した。すなわち、アポトーシスに関連した遺伝子治療を化学療法に組み入れる新しい卵巣癌治療法の開発を目指した。

成績 制癌剤抵抗性に関与する遺伝子群の発現制御によるシスプラチン感受性変化の解析：(1) LH/hCG受容体陽性の OVCAR-3において、hCG添加はシスプラチンによるアポトーシスを58%抑制した。また、hCG添加によりアポトーシス関連遺伝子のうちIGF-1のmRNA発現が著明に誘導され、IGF-1自体を添加してもアポトーシスが抑制された。(2) シスプラチンの添加は、野生型p53遺伝子をもつA2780においてbax発現を著明に誘導したが、p53遺伝子を欠失するSK-OV-3においてはbax誘導がほとんど認められず、bax発現誘導の差異が卵巣癌細胞のシスプラチン感受性と相関した。卵巣癌細胞にbax発現組み換えアデノウイルスを導入すると、いずれの細胞株でもアポトーシス誘導が認められ、またシスプラチンとの併用で殺細胞効果が促進された。

結論 (1) 卵巣癌の多くがLH/hCG受容体を発現し、hCGはIGF-1の発現誘導とその細胞内シグナルを介してシスプラチンによるアポトーシスを抑制した。すなわち、ゴナドトロピンおよびIGF-1は卵巣癌細胞のシスプラチン抵抗性因子であり、IGF-1シグナルの遮断によりシスプラチン感受性が高められることが示された。

(2) アポトーシス促進遺伝子baxの発現調節の異常が卵巣癌細胞のシスプラチン感受性に関与すると考えられた。そこでアデノウイルス導入によるbax強制発現を行うとアポトーシス誘導効果とシスプラチンとの併用効果が認められた。以上より、IGF-1およびbaxなどアポトーシス関連遺伝子を標的とした遺伝子治療は化学療法抵抗性を克服する将来の卵巣癌治療法となりうる可能性が示唆される。

参考文献

1. Kuroda H., Mandai M., et al. Human chorionic gonadotropin(hCG)inhibits cisplatin-induced apoptosis in human ovarian cancer cells: possible role of up-regulation of insulin-like growth factor-1 by hCG. *Int. J. Cancer*, 76:571-578, 1998.
2. Kuroda H., Mandai M., et al. LH/hCG Signal Inhibits Apoptosis of Human Ovarian Surface Epithelium, the Possible Origin of Ovarian Cancer, through IGF-1 Induction *Cancer Res.* (投稿中)
3. Tsuruta Y., Mandai M., et al. Adenovirus-Mediated Pro-apoptotic bax Gene Transfer into Ovarian Cancer Cell Lines with Different Cisplatin Sensitivity *Cancer Res.* (投稿中)