

P-285 ヒト肺腺癌高転移株 PC9/multi の血管新生能についての検討

日本医科大学 第4内科

○篠田欣也, 日比野俊, 小野 靖, 鄒 大同, 松田久仁子, 渋谷昌彦, 工藤翔二

我々は今までにヒト肺腺癌細胞株(PC9)から高率に肺を含む多臓器に転移を来す高転移株(PC9/multi)を樹立し, 細胞表面上のインテグリン発現, 機能の変化や接着・浸潤能の変化などについて報告してきた。今回は, PC9の高転移能獲得に伴う *in vivo*, *in vitro* 腫瘍増殖能, 血管新生能, 血管新生因子の変化について検討した。 *in vivo*, *in vitro* 腫瘍増殖能は tritium thymidine incorporation assay, *in vivo* tumorigenesis assay において PC9/multi で腫瘍増殖の増加を認めた。また, これらの細胞株を用いてマウス皮下チャンバー植え込み法 (DAS法) による血管新生能の差を比較したところ PC9/multi で血管新生能の亢進を認めた。 PC9 と PC9/multi の MMP2,3,7,9 の活性を Zymography を用いて調べたところ, どちらの細胞も MMP2,9 と微弱な MMP3 の活性があり, MMP2,9 については PC9/multi により強い活性が認められた。現在これらの細胞株を用いて Vascular endothelial growth factor (VEGF), Basic fibroblast growth factor (bFGF), Interleukin 8 (IL-8), Interleukin 6 (IL-6) などの血管新生因子産生量の差についても検討を加えている。

P-287 肺腺がんの発がん感受性に関与する NQO1 と GSTT1 の遺伝子多型

国立がんセンター研究所 生物学部¹, 群馬大学医学部第一内科², 浜松医科大学第一病理³, 国立がんセンター中央病院内科⁴, 国立療養所西群馬病院内科⁵

○砂長則明^{1,2}, 河野隆志¹, 柳谷典子^{1,2}, 相村春彦³, 國頭英夫⁴, 田村友秀⁴, 武井義和⁵, 土屋 智⁵, 斉藤龍生⁵, 横田 淳¹

近年, 肺腺がんは増加傾向にあり, 個人の発がんリスクを考慮した新しい予防法の開発が望まれている。そのためには肺腺がんの発がん感受性を規定する遺伝子多型の同定が重要である。CYP1A1 (Ile462/Val462), NQO1 (Pro187/Ser187), OGG1 (Ser326/Cys326), GSTM1 (positive/null), GSTT1 (positive/null) の遺伝子多型は, 肺細胞内での環境発がん物質の代謝や DNA 修復を司る遺伝子内に存在し, 遺伝子産物の活性の違いをもたらすことが知られている。そこで, これらの多型を肺腺がんの発がん感受性を規定する候補多型とし, その分布を 199 例の肺腺がん患者と 152 例の非がん患者間で比較した。その結果, 肺腺がんの発がん感受性と有意な相関は NQO1 と GSTT1 ではあったが, CYP1A1, OGG1, GSTM1 ではなかった。NQO1-Pro/Pro 型の -Ser/Ser 型に対する, 性別, 年齢, 喫煙歴による補正オッズ比は 2.2, GSTT1 -null 型の -positive 型に対する補正オッズ比は 1.6 だった。また NQO1-Pro/Pro と GSTT1-null の遺伝子型を併せ持つ個人では, NQO1-Ser/Ser と GSTT1-positive の遺伝子型を併せ持つ個人やそれ以外の組み合わせの遺伝子型を持つ個人と比べ, 高い補正オッズ比 (それぞれ 4.7, 2.5) を示した。NQO1 と GSTT1 の多型の組み合わせと発がんリスクとの相関は喫煙者でより顕著であった。以上より, 煙草などに含まれる環境発がん物質に曝露された個人では NQO1-Pro/Pro と GSTT1-null の遺伝子型が肺腺がん発症の危険因子となることが示唆された。

P-286 ヒト非小細胞肺癌における ALCAM/CD166 の発現意義の検討

日本医科大学付属病院 第2外科

○平井恭二, 小泉 潔, 原口秀司, 平田知己, 三上 巖, 福島光浩, 岡田大輔, 天神敏博, 田中茂夫

<背景> Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM)/CD166 は免疫グロブリンスーパーファミリーの1つで, Type 1 transmembrane protein である。この ALCAM/CD166 は元来, 神経系や免疫応答の発達を制御する接着因子と考えられている一方で, 種々癌細胞株で発現がみられるとの報告がある。近年, 転移能を有するヒトメラノーマ細胞株において ALCAM/CD166 の発現の増加が示され, 転移能とも相関することが示された。われわれは, ヒト非小細胞肺癌における ALCAM/CD166 の発現について検索し, その発現意義を臨床病理学的因子との比較を中心として検討した。 <材料と方法> 1999年~2001年2月までに外科的に切除された非小細胞肺癌 30 例 (腺癌 22 例, 扁平上皮癌 8 例: I 期 16 例, II 期 6 例, III 期 8 例) を対象とした。免疫組織化学的検索は新鮮凍結切片を作製, 抗 ALCAM/CD166 抗体 (clone 18; Antigenix America Inc.) を使用し LSAB 法にて免疫染色を行った。ALCAM/CD166 の発現に関しては, 病理学的因子である組織型, 分化度, 腫瘍径, T 分類, リンパ節転移, リンパ管・脈管侵襲, 病期との比較を行った。 <結果> 免疫組織化学的には癌細胞に強い ALCAM/CD166 の局在がみられたが, 一方で正常肺上皮細胞においても弱い局在がみられた。臨床病理学的検討では ALCAM/CD166 の発現に関して, I 期 75% (12/16), II 期 50% (3/6), III 期 37.5% (3/8) と早期より癌細胞に陽性を認めた。また, 腺癌における高分化型の発現率が 64.2% (9/14) と高率であった。 <結論> ヒト非小細胞肺癌において ALCAM/CD166 は, 早期から癌細胞により産生され, 腫瘍の浸潤・進展に関与する新たな分子指標になり得る可能性が示唆された。また, ALCAM/CD166 mRNA の発現については RT-PCR 法にて検討中である。

P-288 ヒト肺癌組織におけるシアリダーゼ発現

宮城県立がんセンター 呼吸器科

○植田信策, 小池加保児, 小犬丸定裕, 松田 堯

【目的】糖鎖分子の機能発現に重要な働きをもたらすシアリダーゼについて癌転移能, apoptosis 抑制などとの関連性が示唆されている。本研究ではこれまでに報告例のないヒト肺癌組織におけるシアリダーゼの発現と臨床像との関連性について検討した。【対象と方法】病理学的に肺癌と診断された摘出肺の肺癌組織, 及び非癌肺組織を用いて, 形質膜, 細胞質, およびリゾームシアリダーゼ活性の鑑別測定を行った。さらに競合的 RT-PCR 法によるそれぞれの mRNA 量の定量を行った。【結果】肺癌組織, 非癌肺組織において形質膜シアリダーゼ活性は $7.98 \pm 0.90, 4.58 \pm 0.54$ units/mg 蛋白 ($p = 0.0069$), リゾームシアリダーゼ活性については $6.08 \pm 0.88, 2.64 \pm 0.52$ units/mg 蛋白 ($p = 0.0055$) であり肺癌組織において有意に形質膜, リゾームシアリダーゼ活性の上昇を認めた。一方細胞質シアリダーゼ活性は肺癌組織, 非癌肺組織のどちらにおいても活性を認めなかった。また mRNA レベルは活性レベルと平行していることが認められた。これらの結果より肺癌組織におけるシアリダーゼ発現の亢進が明らかとなった。しかしながらシアリダーゼ発現亢進と肺癌の病理病期, 腫瘍の大きさ, 小型肺癌の線維化などとの関連性は明らかではなかった。なお, 本研究は宮城県立がんセンター研究所生化学部門との共同研究として行われた。