

第8回

広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成17年12月1日）

—学位論文抄録—

1. Targeted therapy against Bcl-2-related proteins in breast cancer cells

(Bcl-2 関連タンパクを標的とした乳癌細胞に対する治療)

恵美 学

創生医科学専攻先進医療開発科学講座（腫瘍外科）

【目的】今回我々は乳癌細胞を用いて Bcl-2 および Bcl-xL の発現と抗癌剤感受性との相関についての研究を行った。

【方法】4種類のヒト乳癌細胞株を用い、アンチセンス (AS) Bcl-2 および Bcl-xL を用いることによる抗癌剤感受性の変化を *in vitro* および *in vivo* で検討した。

【結果】乳癌細胞に対し AS Bcl-2 および AS Bcl-xL を用いることにより Bcl-2 および Bcl-xL タンパクの発現を特異的に抑制でき、抗癌剤と併用することによる抗癌剤感受性の増強を *in vitro* および *in vivo* で確認できたが、AS Bcl-xL 併用は AS Bcl-2 併用と比較して効果が劣った。Bcl-2 弱発現株に Bcl-2 を遺伝子導入することにより、MMC および ADM の抗癌剤感受性が減弱されることを確認した。

【結論】Bcl-2 を標的としたアンチセンス療法は乳癌において今後有効な治療法になるものと考えられた。

2. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts

(ヒト MUC1 ムチンである KL-6 は肺線維芽細胞の増殖と生存を促進する)

大下慎一郎

展開医科学専攻病態制御医科学講座（分子内科学）

血清 KL-6 値は様々な間質性肺疾患 (ILD) で上昇し、その活動性を判断しうる臨床的に有用なマーカーである。KL-6 は、ILD 患者の肺胞上皮被覆液中に高濃度で存在し、線維芽細胞の走化性因子であることも

報告されている。今回我々は、線維芽細胞における KL-6 のさらなる生理的作用を検討するため、線維芽細胞の増殖やアポトーシスに及ぼす影響を *in vitro* で調べた。KL-6 は、検討したヒト肺線維芽細胞すべてに増殖促進効果と抗アポトーシス効果を示し、その効果は抗 KL-6 抗体によって抑制された。KL-6 による線維芽細胞増殖促進効果・抗アポトーシス効果は、同様の作用を有する PDGF-BB, TGF- β_1 , - β_2 の効果より強力であり、相加作用も認められた。本研究により、ILD において、KL-6 が肺胞腔内線維化を促進させている可能性が示され、KL-6 を標的分子とした ILD の治療開発の可能性も考慮される。

3. 肺扁平上皮癌の発生部位とエピジェネティックな遺伝子異常

風呂中 修

展開医科学専攻病態情報医科学講座（病理学）

肺の扁平上皮癌において発生部位の違いによる epigenetic な遺伝子変異の相違を探るために、DNA のメチル化について検討した。

p14, *p15*, *p16* 遺伝子に関しては、末梢型40例、中枢型20例の扁平上皮癌を、*MGMT* 遺伝子に関しては、末梢型47例、中枢型23例の扁平上皮癌と末梢型腺癌53例を対象とし、メチル化の有無は、MSP法を用いて検討した。

p14, *p15*, *p16* 遺伝子のメチル化の頻度は、末梢型で各々 25%, 10%, 38%であり、中枢型で各々 30%, 20%, 40%であった。メチル化を認める症例のうち、複数の遺伝子にメチル化を認めた症例は、末梢型で17%, 中枢型で55%と、中枢型で有意に高頻度であった。末梢型では *p16* 遺伝子単独のメチル化が高頻度であり、喫煙指数と有意な相関を認めた。*MGMT* 遺伝子のメチル化の頻度は、扁平上皮癌、末梢型で40%, 中枢型で26%, 腺癌で42%であり、これらには有意差は認めなかった。

以上から、末梢型扁平上皮癌の発生には、中枢型と異なる epigenetic な遺伝子変異の相違があることが分かった。

4. Histone H3 acetylation is associated with reduced p21^{WAF1/CIP1} expression by gastric carcinoma (ヒストン H3 のアセチル化は胃癌における p21^{WAF1/CIP1} 遺伝子の発現抑制に関与している)

三谷 佳嗣

創生医科学専攻探索医科学講座 (分子病理学)

ヒストンアセチル化は、DNA メチル化とともに遺伝子発現制御の中心的役割を担っている。CDK インヒビターである p21 は p53 によって発現が制御されることが知られており、多くの胃癌で発現の低下が認められている。本研究では、胃癌細胞株および胃癌組織における p21^{WAF1/CIP1} のヒストンアセチル化とその

発現ならびに p53 との関係を検討した。

胃癌細胞株を TSA と 5-Aza で処理し、ヒストンアセチル化をアセチル化ヒストン H3, H4 抗体を用いた Chromatin immunoprecipitation 法と Real-Time PCR にて検討し、p21 の発現を Western blot 法にて解析した。同様に胃癌組織において、アセチル化と発現との関係を解析した。また p53 遺伝子変異との関連も検討した。その結果、胃癌において、ヒストンアセチル化、特にヒストン H3 の低アセチル化は p53 非依存的に p21^{WAF1/CIP1} の発現抑制に関与することが示唆された。この成果は、ヒストンアセチル化による遺伝子発現制御が実際の癌においても普遍的に存在することを示すものである。