慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	卵巣癌腹膜播種形成におけるMUC1ムチン分子の役割
Sub Title	
Author	玉田, 裕
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.2 (2003. 6) ,p.21-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20030602-0021

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

卵巣癌腹膜播種形成におけるMUC1ムチン分子の役割

玉　田　　裕

内容の要旨

[背景] 卵巣癌は明らかな初期症状もなく、またその解剖学的位置関係より早期発見が困難であることから、他の婦人科癌より予後が不良である。さらに卵巣癌には様々な組織型が存在し、組織型ごとに異なる臨床的特性を有するため画一的な治療法では予後の改善は望めない。

一方、MUC1分子は膜貫通領域を有するムチン分子の１つであり、アミノ酸残基20個の繰り返し構造（tandem repeat）を有している。卵巣癌の発生母地は大部分が表層上皮細胞にあるといわれており、その正常細胞にはMUC1ムチンの発現は認められないが、癌化によってその発現が上昇することが知られていることから、本研究では卵巣癌におけるMUC1ムチンの生物学的機能・役割の解析を行うことを目的とした。

[方法] (1) 17種類の卵巣癌細胞株（明細胞腺癌５株、粘液性腺癌６株、漿液性腺癌６株）におけるムチン遺伝子（MUC1，MUC2，MUC3，MUC5AC，MUC5B，MUC6）の発現をRT-PCR法にて検討した。(2) 卵巣明細胞腺癌ES-2株にMUC1 cDNA（tandem repeat22回と42回の２種類）の遺伝子導入株を作製し、①*in vitro*増殖能、ヌードマウス皮下造腫瘍能、②患者の同意を得て手術時に採取した大網より調整した腹膜中皮細胞との接着能、③ヌードマウスでの腹膜播種能につき各々検討した。(3) 腹膜中皮細胞表面に発現する分子をflow cytometerにて解析した。

[結果] (1) 明細胞腺癌５株はMUC1以外のムチン遺伝子の発現を認めなかったが、粘液性腺癌株では多様なムチン遺伝子の発現を認めた。漿液性腺癌株ではMUC1、MUC2の発現のみがみられた。(2) シアル酸修飾されたMUC1 tandem repeatを認識するMY.1E12抗体を用いて各遺伝子導入株におけるMUC1ムチンの発現を確認した。①MUC1遺伝子を導入することによって、*in vitro*における増殖能に変化は認められなかったが、ヌードマウス皮下造腫瘍能は有意に上昇した（$p<0.05$）。②遺伝子導入株では腹膜中皮細胞への接着能が有意に低下した（$p<0.05$）。この接着阻害効果はMUC1のtandem repeat数が多いほど増大した。③遺伝子導入株ではヌードマウスにおける腹膜播種の程度は軽度であった。(3) 腹膜中皮細胞表面にはシアル酸やヘパラン硫酸など陰性電荷を有する分子の発現が高度に認められた。

[結論] ムチン遺伝子の発現には組織型ごとに特色があり、明細胞腺癌株ではMUC1のみが発現していた。MUC1ムチンの発現は、ヌードマウス皮下造腫瘍能に対しては促進的に作用するが、腹膜播種に対してはむしろ抑制的に作用することを見いだした。また、MUC1のtandem repeat数が増えるほど抑制効果は増強した。この抑制効果は腹膜中皮細胞表面がシアル酸やヘパラン硫酸などによって高度に陰性電荷を帯びているため、MUC1上のシアル酸による陰性荷電との間に生じる反発効果によるものと考えられた。

論文審査の要旨

近年、ムチン分子は様々な癌でその発現が予後と相関することが報告されている。卵巣においても癌化に伴いMUC1ムチンの発現の上昇が報告されていることから、MUC1ムチンの卵巣癌における役割を解析することは、臨床上の治療効果などを予測する上で有用性が高いと考えられた。一方、多様な組織型が存在することが卵巣癌の特色の１つであり、進行様式や予後などが組織型によって異なっている。そこで、本研究ではまず異なる組織型由来の17種類の卵巣癌細胞株（明細胞腺癌５株、粘液性腺癌６株、漿液性腺癌６株）を用いて６種類のムチン遺伝子の発現がRT-PCR法にて検討された。その結果、明細胞腺癌株ではMUC1のみが発現することから本組織型に着目し、明細胞腺癌株ES-2を用いてMUC1 cDNA（tandem repeat 22回と42回の２種類）の遺伝子導入株が作製された。これらの細胞を用いた実験から、MUC1ムチンの発現はヌードマウス皮下造腫瘍能に対しては促進的に作用するが、腹膜播種に対しては抑制的に作用すること、MUC1ムチンのtandem repeat数が増えるほど腹膜播種抑制効果は増強することが明らかにされた。この腹膜播種抑制効果は、腹膜中皮細胞表面がシアル酸やヘパラン硫酸などによって高度に陰性電荷を帯びているため、MUC1ムチン上のシアル酸による陰性電荷との間に生じる反発効果によるものと考察された。

審査ではまず、MUC1を遺伝子導入することで他分子の発現の変化がみられたかという質問に対し、各種接着分子や糖鎖抗原の発現程度には明らかな変化はみられなかったと回答された。次に、腹膜播種に関わる分子であるCD44とヒアルロン酸がES-2株に発現しているのか、またこれらの分子にMUC1 cDNAの導入がどのような影響を及ぼすのかとの質問に対しては、ES-2株は両分子とも高発現しており、MUC1ムチンはそれ自体が巨大な分子であるためこれらの分子をマスクし、両分子の接着に関与する機能を阻害している可能性があると考えている旨が述べられた。最後に、腹膜播種抑制効果の機序として陰性電荷について考察しているが接着実験においてシアリダーゼ処理を行っているのか、陽性電荷を与えたら接着抑制効果はなくなるのかとの質問に対し、論文には示していないが、MUC1遺伝子導入株をシアリダーゼ処理すると腹膜中皮細胞に対する接着数が増加したことが回答され、さらに陽性電荷を付与する実験は行われていないが、MY.1E12抗体（抗MUC1抗体）をMUC1遺伝子導入株に結合させても接着数が増加するデータが得られていることが示された。

以上のように、本研究はいくつかの検討課題が残されているものの、卵巣癌におけるMUC1ムチンの役割を検討する過程で腹膜播種の機序の一端を解明できたことが高く評価された。

論文審査担当者　主査　産婦人科学　野澤　志朗
　　病理学　岡田　保典　産婦人科学　吉村　泰典
　　病理学　坂元　亨宇　先端医科学　河上　　裕
学力確認担当者：
　審査委員長：岡田　保典

試問日：平成15年３月４日