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

Title	Galactosyltransferase associated with tumor in patients with ovarian cancer : Factors involved in elevation of serum galactosyltransferase
Sub Title	卵巣癌患者血清中の癌関連ガラクトース転移酵素上昇に関与する因子の検討
Author	齊藤, 英子
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.1 (2005. 3) ,p.16-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050302-0016

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.

Galactosyltransferase associated with tumor in patients with ovarian cancer : Factors involved in elevation of serum galactosyltransferase.

(卵巣癌患者血清中の癌関連ガラクトース転移酵素上昇に関与する因子の検討)

齊藤　英子

内容の要旨

【目的】糖転移酵素の１つであるβ1,4-galactosyltransferase (β1,4-GalT) は、膜結合型蛋白であるが、可溶型になると体液中に放出される。可溶型の本酵素には卵巣癌患者血清中で上昇する癌関連ガラクトース転移酵素 (GAT) の分画と、健常人血清中にも存在するnormal GalTの分画とがあり、これらは共通の遺伝子産物由来とされていることから、卵巣癌患者血清中における両者の動向を比較し、卵巣癌患者血清中でGATが上昇する機序について検討した。

【方法】上皮性卵巣癌完全手術例の術前・術後の血清を対象に、可溶型β1,4-GalT全量 (total GalT) とそこに含まれるGAT、normal GalTの量を検討した。卵巣癌患者血清中には正常組織由来の酵素も存在するので、ヒト卵巣癌担癌ヌードマウスを作製し、ヒト卵巣癌由来の酵素のみを検出した。またGATを多量に含有するヒト初乳に血清を添加し、血清因子がGATやtotal GalTの量に及ぼす影響を検討した。

検体中の可溶型β1,4-GalTの検出にはモノクローナル抗体Mab8628とMab8513とを用いた。Mab8628はヒトのGATとnormal GalTの両者を認識し、マウスの酵素には反応しない。Mab8513はGATのみを認識する。そこでGATの検出にはMab8628とMab8513によるdouble determinant EIAを用い、total GalTの検出にはMab8628によるWestern blottingを施行した。またnormal GalTは、Mab8513固相化ビーズによってGATを予め吸着除去した検体を用いてWestern blottingを行い、Mab8628にて検出した。

【結果】卵巣癌患者血清中では腫瘍摘出後GATが一律に低下したのに対して、total GalTの増減は症例ごとにさまざまであった。またヒト卵巣癌担癌マウスの血清中にはGATとnormal GalTが存在し、腫瘍摘出後、GAT分画は１日で消失したのに対しnormal GalTは50日以上存在した。

ヒト初乳中のGATは血清添加により減少したが、total GalT量は添加の前後で変化しなかった。また卵巣癌担癌患者血清を添加した場合は健常女性血清の場合に比べてGAT減少効果が小さかった。

【考察】卵巣癌患者血清中でGATのみが腫瘍の動向を反映していたが、担癌マウスの検討から腫瘍細胞はGATもnormal GalTも放出していることが判明した。放出されたGATは血清中の因子によって減少すると考えられるがtotal GalT量としては減少しない。以上に加え、GAT分子とnormal GalT分子とは大部分が共通であるとの報告があることから、血清因子は「GATをnormal GalTへと変換する」と推察され、したがって卵巣癌担癌状態でのGAT上昇は、腫瘍からGATが放出されるのに加え、血清中でGATからnormal GalTへの変換が抑制されているため、という機序が示唆された。

論文審査の要旨

癌関連ガラクトース転移酵素 (GAT) は、ゴルジに局在する膜結合型β1,4-galactosyltransferase (β1,4-GalT) に由来する可溶型酵素で、卵巣癌患者血清中で上昇する。一方、卵巣癌患者血清中には健常人でも認められるnormal GalTの分画も存在し、GATとnormal GalTは共通の遺伝子産物であることから、卵巣癌患者血清中における両者の動向を比較し、GATが上昇する機序について検討した。

検討には２種のモノクローナル抗体を用い、この内Mab8628はヒトのβ1,4-GalT全てを認識するのに対して、Mab8513はGATのみを認識する。GATの検出にはMab8628とMab8513によるdouble determinant EIAを、β1,4-GalT全量であるtotal GalT検出にはMab8628によるWestern blottingを、normal GalTの検出にはMab8513にてGATを吸着除去した検体を用いたWestern blottingを行なった。その結果、卵巣癌患者血清では腫瘍摘出後にGATが一律に低下し、腫瘍の動向を反映したのに対して、total GalTは症例ごとに増減が異なった。またヒト卵巣癌担癌マウスの検討により、腫瘍由来酵素としてはGATとnormal GalTの両者が検出され、しかもGATの血中半減期はnormal GalTに比して極めて短いことが判明した。そこで血清因子の影響を検討するため、β1,4-GalTをGATとして含有するヒト初乳に血清を添加したところ、GAT量は減少したが、total GalT量は変化せず、卵巣癌患者血清の添加では健常女性血清の場合に比べてGAT減少効果が小さかった。以上より血清因子はGATをnormal GalTへと変換することが推察され、卵巣癌担癌状態でのGAT上昇は、腫瘍からのGAT放出に加え、血清中でGATからnormal GalTへの変換の抑制、という２段階の機序が示された。

審査では、GATはWestern blottingで検出可能か、との質問に対して、可能であるが、量的変化についてはdouble determinant EIAの方が感度が高い、との回答があった。次にGATおよびnormal GalTにおいて2種のモノクローナル抗体の認識するエピトープが明らかにされているかとの質問があり、過去に検討が行なわれ、２種のモノクローナル抗体の認識部位がともにstem regionであり、互いに異なることは明らかにされているが、GATの*N*末端側がblockされアミノ酸配列を決定できないことから、具体的なエピトープの差異は明らかでない、との回答があった。続いてGAT量を減少させる血清因子の実態は明らかになっているか、との質問があり、血清分画添加により、比較的分子量の大きい分画にその因子が存在することが明らかになっていること、詳細については検討中である、との回答があった。また、乳清への血清添加実験においてヒト卵巣癌担癌マウスの腫瘍摘出前後の血清を用いることにより、GAT量減少を抑制する物質が、腫瘍に、あるいは他臓器に由来するかを明らかにすることができるであろう、という指摘があった。

以上のように、本研究はさらに検討すべき課題を残しているものの、normal GalTとGATの動向の差異を明らかにし、卵巣癌でGATが特異的に上昇する機序に血清因子が関与しているという極めて興味深い現象を初めて明らかにした点で、有用な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　産婦人科学　吉村　泰典
病理学　坂元　亨宇　　先端医科学　河上　　裕
病理学　岡田　保典
学力確認担当者：北島　政樹、坂元　亨宇
審査委員長：坂元　亨宇
研究指導者：野澤　志朗（産婦人科学）

試問日：平成16年12月17日