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

Title	女性性器癌細胞におけるβ1,4-ガラクトース転移酵素の発現とその細胞生物学的特性におよぼす影響
Sub Title	
Author	山下, 博
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.4 (2005. 12) ,p.30-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20051202-0030

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.

女性性器癌細胞におけるβ1,4-ガラクトース転移酵素の発現とその細胞生物学的特性におよぼす影響

山　下　　博

内容の要旨

β1,4-ガラクトース転移酵素（以下β1,4-GT）は、N-アセチルグルコサミンにガラクトースをβ1→4結合させる糖転移酵素であり、ラクト系列Ⅱ型糖鎖群の合成に関与している。婦人科悪性腫瘍の中でも比較的予後良好な子宮体癌にはこの酵素の発現が少なく、予後不良な卵巣癌においては高発現であることから、β1,4-GTは癌の細胞生物学的特性に深く関与している可能性がある。本研究においては、β1,4-GTがどのような癌の生物学的特性に関与しているのかを明らかにするために、子宮体癌細胞株にβ1,4-GTのセンス遺伝子を、卵巣癌細胞株にアンチセンス遺伝子をそれぞれリポフェクチン法にて導入し、細胞増殖、形態、および浸潤・転移といった細胞特性の変化について検討した。

子宮体癌株SNG-Mにセンス遺伝子を導入したトランスフェクタント細胞株においては、コントロール細胞に比べて細胞倍加時間が有意に短く細胞増殖能は亢進していた。また、細胞外基質である４型コラーゲンに対する接着やマトリゲルへの浸潤はトランスフェクタント細胞株で有意に亢進しており、β1,4-GTの過剰発現が浸潤・転移能を高めている結果となった。

一方、卵巣癌細胞株RMG-Ⅱにアンチセンス遺伝子を導入したトランスフェクタント細胞株においては、細胞倍加時間はコントロール細胞に比べて有意な変化を認めなかった。１型コラーゲン、４型コラーゲン、およびフィブロネクチンといった細胞外基質に対する接着はトランスフェクタント細胞株において有意に低く、β1,4-GTの発現低下が浸潤・転移能を低下させている可能性が示唆された。また、*in vivo* 実験としてヌードマウスにおける腹腔内注射モデルを用いたところ、トランスフェクタント細胞株が形成する腹腔内腫瘍の湿重量はコントロール細胞が形成する腹腔内腫瘍の湿重量と有意差を認めなかったが、形成された転移巣の数はトランスフェクタント細胞株において有意に減少しており、*in vitro*の結果を裏付けるものとなった。

子宮体癌細胞株、卵巣癌細胞株いずれにおいてもβ1,4-GTの発現量の変化は細胞株の形態に変化をもたらさなかった。

本研究では、婦人科悪性腫瘍細胞におけるβ1,4-GTの作用について検討した。その結果、β1,4-GTは腫瘍細胞の浸潤・転移といった細胞生物学的特性に促進的に作用することが明らかになった。しかしながら、作用がインテグリンなどの接着分子を介した間接的なものであるのか、あるいはβ1,4-GTそのものが接着分子として作用するのかは不明であり、検討する必要がある。また、細胞増殖に対しては抑制的には作用しないことが明らかになった。

論文審査の要旨

β1,4-ガラクトース転移酵素（β1,4-GT）は癌の細胞特性に関与している可能性がある。本研究ではβ1,4-GTが低発現な子宮体癌細胞株にβ1,4-GTのセンス遺伝子を、高発現な卵巣癌細胞株にアンチセンス遺伝子をそれぞれ導入し細胞特性の変化を検討した。子宮体癌株SNG-Mにセンス遺伝子を導入し、β1,4-GTを過剰発現させることにより細胞倍加時間が短縮し細胞外基質に対する接着やマトリゲルへの浸潤は亢進した。卵巣癌細胞株RMG-IIにアンチセンス遺伝子を導入し発現を抑制することにより、細胞倍加時間は不変であったが、細胞外基質への接着は低下した。また、ヌードマウスにおける腹腔内注射モデルでは、形成された腫瘍重量には変化が認められなかったが、転移巣の数はトランスフェクタント細胞株では減少し、in vitroの結果を裏付けるものとなった。以上の結果よりβ1,4-GTは腫瘍細胞の浸潤・転移という特性に促進的に作用することが明らかになった。細胞増殖に対しては抑制的には作用しないことが明らかになった。

審査では、まず背景説明の知見が古いことが指摘された。特にβ1,4-GTが接着分子としての機能を有するという点について、現在では認識が変わっていることが指摘された。また、方法の記載に重複する項目が認められること、統計学的解析法の表記が一般的ではないことが指摘された。結果説明では、in vivoの実験結果の表記が一部誤っている点が指摘された。以上の指摘を踏まえ加筆訂正をおこなうものとした。次にSNG-Mを用いた実験が単一クローンの実験である点が指摘され、他のクローンでも実験が行われたかが質問された。これに対し、予備実験では他のクローンも同様の傾向を示したと回答された。また、女性性器癌とβ1,4-GTの関連性を調べた報告はあるかとの質問に対しこの実験系を用いた報告はないとの回答があった。RMG-IIを用いた実験については、アンチセンス導入細胞に形態学的な変化はなかったのかとの質問があり、形態学的な変化は認められなかったとの回答があった。in vivoでの実験においてシアリルルイスＸ抗体を投与し、転移の抑制を検討した実験は行わなかったのかとの質問があり、行っていないが今後の検討課題としたいとの回答があった。最後に細胞外基質との接着分子として知られているインテグリンとの関係が質問され、本研究の結果はインテグリンの糖鎖修飾による機能変化を捉えている可能性があるが、インテグリンの機能が他の糖転移酵素の過剰発現では低下するという報告もあり、インテグリンの機能調節には適切な糖鎖修飾が必要なのではないかと考察が述べられた。

以上、本研究はさらに検討すべきいくつかの課題を残しているが、女性性器癌の細胞特性にβ1,4-GTが促進的に関与していることが示唆された点において、有意義な論文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
　　医化学　末松　　誠
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17年 5月24日