

一 般 演 題 抄 録

1. トラスツズマブ投与患者における治療効果予測の新規バイオマーカーの探索

松本和子 荒尾徳三 西尾和人

近畿大学医学部ゲノム生物学教室

抗HER2モノクローナル抗体のトラスツズマブは、乳癌治療の標準的治療として広く臨床で用いられており、抗腫瘍効果を示すメカニズムとして抗体依存性細胞傷害活性(ADCC)が重要視されている。近年、抗体に付加される糖鎖のわずかな構造の違いがADCC活性に大きく影響することが報告されている。我々はトラスツズマブ単独療法を受けた乳癌患者24例において、抗体の糖鎖修飾関連酵素である α 1-6フコシルトランスフェラーゼ(FUT8)及びフコシダーゼ(FUCA)の血漿内酵素活性を測定し、臨床効果との相関を検討した。FUT8活性は、蛍光基質、GDP-Fucoseを用い、逆層高速液体クロマトグラフィーにより酵素反応の結果生ずる生成物を分

離、定量した。FUCA活性は合成基質を用い、酵素反応の結果生ずる生成物を分光光度計により測定した。これらの酵素活性と臨床効果との相関を検討したところ、フコシダーゼ活性値が高い症例は、有意に無増悪期間の延長を認めた。さらに、また、トラスツズマブの抗腫瘍効果を予測する血漿中タンパクのN型糖鎖修飾について検討するために質量分析を用いて血漿の糖鎖解析を行い、31種類のN型糖鎖を同定した。これらの糖鎖と臨床効果との相関を検討したところ、トラスツズマブの治療効果と相関を認める糖鎖を同定した。これらはトラスツズマブ治療において新たなバイオマーカーとなる可能性が示唆された。

2. 大腸癌高発現の新規癌関連遺伝子FOXQ1の機能解析

金田裕靖^{1,2} 荒尾徳三² 西尾和人² 中川和彦¹

¹近畿大学医学部内科学教室(腫瘍内科部門)

²近畿大学医学部ゲノム生物学教室

大腸癌臨床検体を用いたDNAマイクロアレイ遺伝子発現解析により得られた大腸癌高発現遺伝子のひとつFOXQ1(Forkhead box Q1)の機能解析を行った。FOXQ1はFOX gene familyに属する転写因子である。FOX geneの一部は癌遺伝子もしくは癌抑制遺伝子としての機能を有しているがFOXQ1のヒトや癌細胞におけるその機能はまだ解明されていない。

ヒト正常組織のFOXQ1の発現は胃、気管や肺において発現が高く、各種癌細胞株での発現は胃癌、大腸癌、肺癌細胞株において発現亢進を認めた。大腸癌臨床検体のFOXQ1発現は、非癌部組織ではほとんど発現しておらず大腸癌部組織において数十倍以上の高発現が認められた。

FOXQ1の機能解析のため大腸癌細胞株DLD-1にsiRNAを用いてFOXQ1発現をノックダウンした条件でマイクロアレイ遺伝子発現解析を行ったところ、FOXQ1発現抑制によって細胞周期制御因子p21^{waf1/Cip1}(以下p21)の発現低下が認められ、この

結果からFOXQ1はp21の発現を誘導する生物学的機能を持つことが示唆された。p21はp53の標的分子であるためFOXQ1のp21制御がp53依存性か否かを調べた。FOXQ1発現抑制はdoxorubicinによるp21発現誘導を低下させ、p53欠失株ではdoxorubicinによるp53非依存性p21発現を著明に抑制し、FOXQ1のp53非依存性p21発現誘導が示された。レポーターアッセイでは、FOXQ1の発現によりp21プロモーターの転写活性が著明に亢進することが示された。

癌細胞でのFOXQ1の過剰発現の機能を調べたところレトロウイルスによるFOXQ1強制発現によりp21発現が誘導され、DNA damageに対するapoptosisを抑制し、マウスを用いた検討では腫瘍形成能の亢進と腫瘍増殖を進行させる結果が得られた。

以上、大腸癌で高発現のFOXQ1はp53非依存性にp21の発現を制御し、腫瘍形成および増殖を進行させる生物学的機能を有することを明らかにした。