

**PP-1-357** マウス肝転移モデルでの肝切除による肝転移増強効果と接着因子 E-selectin の関与

魚谷英之, 山下 巖, 長田拓哉, 岸本浩史, 笹原孝太郎, 板東 正, 南村哲治, 齊藤光和, 広川慎一郎, 塚田一博 (富山医科薬科大学第2外科)

【目的】マウス肝転移モデルにおいて, 肝部分切除により肝転移が増強すること (第55回日本消化器外科学会総会), 切除8時間後に残肝に接着因子 E-selectin が発現し, これが転移増強要因のひとつであると報告した (第101回日本外科学会). 今回, 肝切除後時間を変えて腫瘍細胞を門注した. 肝切除の影響がどの程度続くのかを調べることを目的とした. 【方法】6週齢 BALB/マウス, 腫瘍細胞は colon 26 を使用. 肝切除は 30% 左葉一括結紮切除. colon 26 細胞  $1 \times 10^4$  個を, 肝切除後 8 時間後 (A 群:  $n=5$ ), 24 時間後 (B 群:  $n=5$ ) に門注, 21 日目に擬死させ, 体重, 肝重量, 肝転移個数を比較検討した. 【結果】肝重量は A 群が  $1.98 \pm 0.63\text{g}$ , B 群が  $1.34 \pm 0.17\text{g}$  ( $p < 0.04$ ), 肝転移個数はそれぞれ  $10.7 \pm 5.7$  個,  $0.4 \pm 0.9$  個 ( $p < 0.005$ ) で, 共に肝切除から 24 時間後には肝転移増強効果は認められなかった. 【結語】今回の結果は E-selectin の発現のタイミングと矛盾しなかった. 肝切除後に肝転移が増強するのは残肝での E-selectin の発現が関わる.

**PP-1-358** 胆道癌における浸潤転移関連分子 S100A4 に対するアンチセンス療法の可能性

中村 哲<sup>1)</sup>, 味木徹夫<sup>2)</sup>, 神垣 隆<sup>3)</sup>, 平田建郎<sup>4)</sup>, 岡崎太郎<sup>5)</sup>, 林 俊<sup>6)</sup>, 具 英成<sup>7)</sup>, 黒田嘉和<sup>8)</sup>, 前田 盛<sup>9)</sup> (神戸大学大学院医学系研究科応用分子医学講座消化器外科学<sup>1)</sup>, 神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座分子病理学<sup>2)</sup>)

【目的と方法】カルシウム結合蛋白である S100A4 は高転移性腫瘍細胞株から分離同定された遺伝子である. 細胞運動能等に関与し, 癌の転移浸潤関連分子として注目されており, その発現の抑制により細胞走化性の低下が示唆されている. 乳癌, 肺癌等にはその発現と予後との密接な関連が報告されている. 我々は, 胆道癌に対して S100A4 の発現とアンチセンス導入の可能性を検討した. 現在までに, 1) 胆道癌細胞株を用いての S100A4 の発現の検討, 2) 胆嚢癌切除例に対し抗 S100A4 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い, 発現と臨床病理学的因子, 予後の検討, 3) センス, アンチセンス導入実験における細胞走化性の変化を検討した. 【結果と展望】胆道癌細胞株において S100A4 の発現が認められ, 細胞走化性と強い関連を認めた. さらにアンチセンス導入により細胞走化性の抑制が可能であった. 症例の検討では S100A4 は独立した有意な予後因子であった. 胆道癌に対する S100A4 のアンチセンス療法が胆道癌の浸潤転移を抑制することで切除率の改善や予後向上の可能性が期待された. 今後, 実験モデルによる *in vivo* での胆道癌細胞株に対する S100A4 のアンチセンス導入によるその進展の変化を検討する予定である.

**PP-1-359** TIMP-1 アデノウイルスベクターによる浸潤抑制効果についての研究

宮城委史<sup>1)</sup>, 青柳慶史朗<sup>2)</sup>, 村上直孝<sup>3)</sup>, 矢野正二郎<sup>4)</sup>, 孝富士喜久生<sup>5)</sup>, 武田仁良<sup>6)</sup>, 白水和雄<sup>7)</sup>, 加藤誠也<sup>8)</sup> (久留米大学医学部外科<sup>1)</sup>, 久留米大学医学部病理<sup>2)</sup>)

【目的】腹膜転移の成立には MMPs による細胞外基質の分解が関与しているが, その生体内インヒビターである TIMP-1 をアデノウイルスベクターに導入し胃癌細胞株に感染させることで間質浸潤の抑制効果について検討した. 【方法】胃癌細胞株 MKN-45 ( $2 \times 10^6$  個) を 24 時間培養後, 無血清培地とし, TIMP-1 アデノウイルスベクター (以下 TIMP-1Adv) を感染させ, 24 時間後に上清採取し, TIMP-1 蛋白の発現を ELISA にて測定した. 更に, 胃癌細胞株 MKN-45 ( $1 \times 10^5$  個) に TIMP-1Adv および Lac-ZAdv をそれぞれ感染させ, Invasion Assay を行いその効果を比較検討した. 【結果】TIMP-1Adv を MKN-45 に感染させ, その発現を ELISA にて測定した結果, その発現が確認された. Invasion Assay において TIMP-1 導入胃癌細胞は Non-Virus 群, コントロール群 (Lac-ZAdv) に対して有意に浸潤細胞数の減少が認められた. 【結語】ヒト胃癌細胞株に TIMP-1Adv 導入により細胞外基質の分解を抑制した. この結果より今後, 腹膜転移の予防, 治療に応用できる可能性が示唆された.

**PP-1-360** ヒト大腸癌マウス転移モデルでの PyNPase 発現と capecitabine による転移制御の検討

二宮 致, 寺田逸郎, 芳炭哲也, 伏田幸夫, 谷 卓, 西村元一, 藤村 隆, 清水康一, 太田哲生, 三輪晃一 (金沢大学大学院医学系研究科がん局所制御学)

【目的】ヒト大腸癌細胞のマウス直腸移植モデルを用いて局所・肺・リンパ節転移巣における PyNPase の発現を観察し, capecitabine による転移制御効果を検討した. 【方法】HT29-GFP 細胞をヌードマウスの直腸粘膜下に移植し, 移植巣, リンパ節, 肺のヒト dThdPase・マウス UrdPase mRNA の発現を RT-TaqMan PCR 法により解析した. Capecitabine の転移制御効果は Confocal laser microscopy, ヒト  $\beta$ -globin DNA の増幅により解析した. 【結果】HT-29 細胞由来 dThdPase mRNA の発現は, 移植巣で 10 倍, 肺転移巣で 24 倍に亢進した. 宿主由来 UrdPase mRNA の発現は, 肺では移植巣の 16.9 倍に亢進していた. capecitabine は移植巣の増大を重量比で 59% 抑制し, リンパ節・肺転移巣の形成を共に 99% 以上抑制した. 【総括】HT-29 細胞及び宿主由来の PyNPase mRNA の発現は肺転移巣で亢進していた. capecitabine は転移巣において高い抗腫瘍効果を示し, 消化器癌の転移制御に有効であると考えられた.