

果を比較検討した。

膀胱癌細胞株に EGFR-TKI を添加すると NSCLC 細胞株と同様、全ての細胞株でオートファジー誘導が確認された。一方、マクロライドを添加すると、オートファジー阻害効果により p62 や LC3-II の蓄積を認め、EM 像では細胞質内に分解処理されない数多くのオートファゴソーム/オートリソソームが観察された。種々の濃度下でマクロライド 3 剤間のオートファジー阻害効果の比活性を LC3-II/GAPDH を指標に比較すると、AZM が最も強く、EM900、CAM の順であった。これらマクロライドは単剤では細胞毒性をほとんど示さず、EGFR-TKI と併用することで殺細胞効果を著しく増強した。また、この増強効果はオートファジー阻害比活性と相関した。興味深いことに、マクロライド + EGFR-TKI 併用による細胞死増強は、当初は ER ストレス負荷によるアポトーシスを想定していたが、アポトーシスはほとんど観察されず、ネクロトーシスが誘導された。

以上より、膀胱癌に対する EGFR-TKI 治療効果を上げる“chemo-sensitizer”としてのマクロライド化合物の有用性が示唆された。

(12 員環マクロライド EM900 は、北里生命科学研究所 砂塚敏明教授のご厚意により供与された。)

## P2-28.

大腸癌肝転移成立の機序の検討 — 特に遺伝子配列の変異に起因しないエピジェネティックな変化として、遺伝子プロモーター領域のメチル化に焦点を当てる —

(東京薬科大学：薬学部)

○岩原由紀子、内田 会美、畝崎 榮  
(消化器・小児外科学)

征矢 良子、粕谷 和彦、勝又 健次  
土田 明彦

【背景】 大腸癌の予後改善には肝転移の制御が重要であり、もしどのような大腸癌が肝へ血行性転移するのかを転移成立前に知ることができたら、それは臨床的に大きな意味を持つ。同じ大腸癌でも転移能を有さない低悪性度の癌があることが臨床的に知られている。樹立された細胞株の中にも、臨床の癌同様、高悪性度細胞株と低悪性度細胞株がある。我々

はそのメチル化の異常が、発癌以降の癌の生物学的態度、すなわち癌の浸潤や遊走、および転移に関わる遺伝子の発現抑制、または促進に関与している可能性を考えた。

【目的 1】 我々は高転移細胞株 KM12SM と転移を有さない親株 KM12C の違いを、エピジェネティックな変化 (メチル化) の違いと考えた。

【方法 1】 両細胞株の CpG アイランドのメチル化の頻度の違いを網羅的に解析した。

【結果 1】 KM12SM では KM12C に比し、Rho GTPase activating protein 28 (ARHGAP28) のコードする遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランドが検索内で最も高メチル化に状態にあった。

【背景 2】 ARHGAP28 は GTPase 活性化タンパク質 (GAP) のひとつであり、活性型 RhoA-GTP を不活性型に GTPase を通じて不活性型にする。RhoA は細胞遊走に関与する低分子 G タンパクである。

【目的 1】 KM12SM では KM12C の RhoA 活性を比較する。

【方法 2】 Western と ELISA で活性型 RhoA-GTP 量を比較した。

【結果 2】 Western と ELISA の両方とも、KM12SM は KM12C より活性型 RhoA-GTP の量が多かった。

【結論】 ARHGAP28 が GAP として働く RhoA が、転移能に関与する因子である可能性を得た。

## P2-29.

肺がんにおける Argonaute ファミリーの発現・機能解析

(大学院修士課程 2 年分子病理学)

○浅田浩太郎、老川 桂生

(分子病理学)

大野慎一郎、黒田 雅彦

Argonaute (AGO) ファミリー (AGO1~4) は、20~25 塩基の短鎖 non-coding RNA である microRNA (miRNA) と RNA-induced silencing complex (RISC) とよばれる複合体を形成し、miRNA の相補的な配列を有する mRNA に結合する。RISC が結合した mRNA は、分解もしくは翻訳抑制を受けて、その発現が抑制される。また、がん組織における miRNA 発現パターンの変化は詳細に解析され、miRNA による RNA 干渉機構は、がん形質の維持に