

嚢の治療が難しい小線源療法や HIFU などの局所療法の治療指針決定に役立と考えられた。

#### PC-36.

#### ATX-s10Na(II)-PDT によるアポトーシス感受性因子の解析

(大学院単位取得・外科学第一専攻)

○平田 剛史

(霞ヶ浦・呼吸器外科)

古川 欣也

(外科学第一)

白田 実男、黒岩ゆかり、一ノ瀬修二

井上 達哉、大谷 圭志、原田 匡彦

山田 公人、筒井 英光、奥仲 哲弥

加藤 治文

この研究は、新世代光感受性薬剤を用いた光線力学的治療 (PDT) のメカニズムを解明するため、野生型 Bcl-2 あるいは一過性過剰表現を示す Bcl-2 変異株と、新世代光増感剤である ATX-s10Na(II) とを用いて、光暴露された Bcl-2 蛋白質とそのアポトーシスや細胞死への感受性との相関の検証を目的とした。ATX-s10Na(II)-PDT において、そのアポトーシスの割合は PDT 施行 24 時間後 40% に満たず、ミトコンドリアやライソゾームを標的とする他の光増感剤と比べて、腫瘍血管閉塞による乏血作用等で抗腫瘍効果を強く示すと考えられた。ところが PDT 直後にライソゾームの分解を惹起して bcl-2 蛋白損傷を伴うアポトーシスを誘導し細胞死に到らせしむと示唆された。この結果に続き、カテプシン B あるいは D 抑制剤である CA-074 Me、zFA-fmk あるいは Pepstatin A を付加した各 MCF-7c3 変異株において、光暴露 6 時間後から非定型的なアポトーシスを認めた。また 24 時間後にアポトーシスの明らかな最大減少幅を示した。そこで、これら抗カテプシン抗体 3 剤が ATX-s10Na(II)-PDT で処理された各 MCF-7c3 細胞株において抗アポトーシス作用を示すと考えられた。これらライソゾームプロテアーゼが、ATX-s10Na(II)-PDT における新たなアポトーシスの鋭敏な分子標的因子である可能性が示唆された。しかしながらカテプシン B あるいは D 抑制剤の付加によって、ATX-s10Na(II)-PDT に誘導された細胞死抑制効果の全体が少なかったことから、ライソゾームプロテアーゼまたは他因子幾つか

が、細胞死を誘導する場合、各カテプシン抑制剤単独としては結果として細胞死に大きな影響を及ぼしていなかったとも示唆された。

#### PC-37.

#### 大腸癌浸潤先進部で $\beta$ -catenin と相互作用する分子のプロテオーム解析

(外科学第三)

○林田 康治、土田 明彦、勝又 健次

和田 建彦、森 康治、久田 将之

青木 達哉

(国立がんセンター研究所)

本田 一文、山田 哲司、廣橋 悦雄

【目的】 大腸癌の浸潤先進部の間質反応や腫瘍細胞の極性喪失像は転移性と相関する事が臨床病理学的に知られている。同部では E-cadherin の発現低下と  $\beta$ -catenin の著明な蓄積が観察される。本研究では浸潤の分子機構を明らかにするため、 $\beta$ -catenin と相互作用する分子をプロテオミクスの手法を用いて検索した。

【方法と結果】 E-cadherin を発現していない大腸癌細胞株 SW480 から免疫沈降を行い、質量分析と Western blot 法にて  $\beta$ -catenin と複合体を形成する分子として細胞の運動性に関わるアクチン結合蛋白 actinin-4 (Honda et al., JCB, 140: 1383, 1998) を見出した。蛍光二重染色にて運動性の亢進した大腸癌細胞の突起部や大腸癌の浸潤先進部で両者の局在が一致し、抗 E-cadherin 抗体(HECD1)で細胞間接着を阻害すると  $\beta$ -catenin が actinin-4 とともに細胞突起部に移行するのが観察された。

【考察】 E-cadherin の発現低下による  $\beta$ -catenin の蓄積は actinin-4 を活性化し、大腸癌細胞の運動性亢進に働くことが示唆された。