

研究速報

硫酸デキストランの癌細胞接着阻害作用

細胞周期および細胞接着関連遺伝子群の発現解析

京都府立医科大学消化器外科学教室

藤山 准真 阪倉 長平 高木 剛
伊藤 忠雄 山崎 純也 辻本 洋行
大辻 英吾 萩原 明郎 山岸 久一

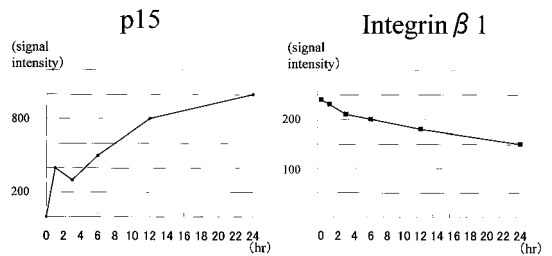
緒言：著者らは細胞接着阻害剤(dextran sulfate sodium salt , SIGMA-ALDRICH , Missouri , 平均分子量 500,000 ; 以下 , DS)を用いた癌の腹膜転移予防の研究を行ってきた^{1,2)} . 本報では DS を作用させた場合の遺伝子発現の変化を RNA , 蛋白レベルで経時的に解析したので報告する .

材料と方法：実験には強い固着性細胞のマウス移植腫瘍 B-16 melanoma³⁾を用いた 通常条件下でインキュベートして B-16 melanoma をフラスコ壁に固着させた . 細胞培養条件を 0.2mg/ml の DS を含有する培養液に変更し , DS を作用させた . 対照として DS を作用させる前と , DS を作用させて 1 , 3 , 6 , 12 , 24 時間インキュベートした後に , B-16 melanoma 細胞の mRNA を抽出し , 約 23,000 種の mRNA の発現の強弱を , 理研 cDNA マイクロアレイを用いて測定した . この中で経時的な変化が認められた細胞周期と細胞接着に関連する遺伝子群の蛋白レベルでの発現を Western blot で検討し NIHImage を使用し数値化した⁴⁾ .

結果：RNA レベルでは , 細胞周期関連遺伝子では p15 や CDK4 などの経時的増加 , また細胞接着関連遺伝子では Integrin β1 や ICM-2 などの経時的減少を認めた . 蛋白レベルでは p15 の経時的増加 (DS 作用 24h 後は 1h 後の 2.5 倍) と Integrin β1 の経時的減少 (同 : 0.6 倍) を認めた (Fig. 1) .

考察：DS の作用²⁾により B-16 melanoma 細胞は壁から剥離浮遊化し , 細胞回転は抑制されて G1 block が認められる²⁾ . p15 は細胞周期関連遺伝子の p16

Fig. 1 Chronological change of gene expression



ファミリーのひとつであり , Integrin β1 は細胞接着関連遺伝子である . 本実験では mRNA レベルと蛋白レベルでの解析により , DS が細胞接着の阻害作用や細胞周期回転抑制作用を示すことが裏付けられた .

Key word : dextran sulfate

文献：1) Hagiwara A, Sawai K, Takahashi T et al : Prevention of peritoneal metastasis of cancer with dextran sulfate experimental study in mice. Anti-Cancer Drugs 8 : 894 - 897, 1997 2) 戸川 剛 : 硫酸デキストランによる癌転移抑制作用の機序解析に関する基礎的研究 . 京都府医大誌 108 : 711 - 723, 1999 3) 本井重博 : NK 細胞並びに CD-4 陽性 T 細胞の移植腫瘍 B-16 melanoma に対する抗腫瘍作用に対する検討 . 京都府医大誌 102 : 847 - 860, 1993 4) 沼原利彦 , 小島清嗣 : 画像解析ハンドブック実践 NIHImage 講座 . 羊土社 , 東京 , 1996, p51 - 69

Action of Dextran Sulfate as a Prophylaxis of Peritoneal Cancer Metastasis The Gene Analysis of Cell Cycle and Cell Adhesion Factor .

Junshin Fujiyama, Chohei Sakakura, Tsuyoshi Takagi, Tadao Itoh, Junya Yamasaki, Hiroyuki Tsujimoto, Eigo Otsuji, Akeo Hagiwara and Hisakazu Yamagishi. Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine <2001年11月27日受理> 別刷請求先：藤山 准真 〒602 8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465 京都府立医科大学消化器外科学教室