
婦人科癌における発生誘導転写因子異常と
癌細胞正常化の検討

(研究課題番号：17591710)

平成17年度～平成18年度科学研究費補助金（基盤研究(C)）研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 山下 剛

(旭川医科大学・医学部・助教授)

研究の目的

転移浸潤能の発現には細胞接着、遊走そのものに関わる遺伝子とその産物である蛋白の重要性が指摘されている。しかしながら転移浸潤現象は、細胞間の接着性を低下させるのみならず、基底膜を破壊しその周囲にある基質マトリックスを溶解し、さらに血管に進入し転移先で再びマトリックスを破壊しながら生着するという一連の複雑なシステムの結果であり、このような複雑なタンパク質の発現機構を調節しているのは、転写因子である可能性が高い。従って、研究者らは現在取り組んでいるホメオボックス遺伝子 H0X をはじめ、上記に述べた初期発生転写遺伝子群についてその異常を検索し、癌細胞での再利用が行われることで癌の転移浸潤に寄与しているかどうかを解明する。

研究組織

研究代表者：山下 剛（旭川医科大学助教授）

研究分担者：片山英人（旭川医科大学助手）

研究分担者：渡邊まり子（旭川医科大学病院医員）

研究分担者：横浜祐子（旭川医科大学病院医員）

研究経費

平成 17 年度 : 2、200 千円

平成 18 年度 : 1、000 千円

計 : 3、200 千円

研究発表

論文・学会誌等

Zhao Y, Yamashita T, Ishikawa M.

Regulation of tumor invasion by HOXB13 gene overexpressed in human endometrial cancer.

Oncol Rep. 2005 Apr;13(4):721-6.

Yamashita T, Tazawa S, Yawei Z, Katayama H, Kato Y, Nishiwaki K, Yokohama Y, Ishikawa M.

Suppression of invasive characteristics by antisense introduction of overexpressed HOX genes in ovarian cancer cells.

Int J Oncol. 2006 Apr;28(4):931-8.

山下剛、片山英人、加藤育民、西脇邦彦、荻野元子、渡辺まり子

子宮頸癌の取り扱いの実際、子宮頸癌手術療法(解説/特集)

産婦人科の実際、55巻10号 Page1517-1523(2006.10)

荻野元子、山下剛、片山英人、渡辺まり子、西脇邦彦、加藤育民、横浜祐子、千石一雄

腹腔鏡下成熟嚢胞性奇形腫摘出術における体内法と体外法の成績の比較

産婦人科治療、92巻5号 Page874-877(2006.05)

山下剛、片山英人、石谷敬之、三代川齊之、藤井哲哉、林博章、石川睦男

婦人科悪性腫瘍の臨床におけるセンチネルリンパ節生検の役割 子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節ナビゲーション手術(SNNS)とその意義

日本婦人科腫瘍学会雑誌、24巻2号 Page123-129(2006.04)

片山英人、山下剛、横浜祐子、渡辺まり子、荻野元子、長坂武、加藤育民、西脇邦彦、千石一雄

当施設における腹腔鏡下单純子宮全摘術について(2000-2005年症例の検討)
北海道産科婦人科学会誌、49巻1号 Page20-25(2006.01)

山下剛、片山英人、荻野元子、渡辺まり子、横浜祐子、西脇邦彦、加藤育民、千石一雄

子宮頸癌における Sentinel Node Navigation Surgery
産婦人科治療、92巻4号 Page458-464(2006.04)

山下剛

子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節
日本医事新報、4268号 Page105(2006.02)

山下剛(旭川医科大学 産婦人科)、石川睦男
パピローマウイルス感染と子宮頸癌
最新医学、60巻2号 Page238-244(2005.02)

口頭発表

山下 剛、

Uterin cancer

8th APAGE、16th ISGE、第47回日本産科婦人科内視鏡学会(大阪)シンポジウム

加藤 育民、山下 剛、横浜 祐子、荻野 元子、片山 英人、西脇 邦彦、
千石 一雄

当科における光線力学療法を施行した6症例の検討、第46回北海道婦人科癌
化学療法談話会例会(札幌)

片山 英人、横浜 祐子、荻野 元子、加藤 育民、西脇 邦彦、山下 剛、
千石 一雄

当施設における TLH 施行症例の検討

第 14 回北海道内視鏡下婦人科手術研究会（札幌）

荻野 元子、横浜 祐子、加藤 育民、片山 英人、西脇 邦彦、山下 剛、
千石 一雄

ラップディスクミニを用いた一孔式腹腔鏡下手術に関する検討

第 14 回北海道内視鏡下婦人科手術研究会（札幌）

山下 剛、片山 英人、千石 一雄

当科における腹腔鏡手術の現状とその合併症についての検討

第 19 回日本内視鏡外科学会総会（京都）

片山 英人、山下 剛、千石 一雄

腹腔鏡下に診断および治療を行った 13 歳女性に発症した卵管血腫捻転の一例

第 19 回日本内視鏡外科学会総会（京都）

山下 剛、横浜 祐子、荻野 元子、加藤 育民、片山 英人、西脇 邦彦
千石 一雄

Laparoscopic Sentinel Node Navigation Surgery Followed by Laparoscopic
Radical Hysterectomy as Minimum Invasive Surgery in Early Invasive Cervical
Cancer

第 18 回 FIGO（マレーシア）

片山 英人、横浜 祐子、荻野 元子、加藤 育民、西脇 邦彦、山下 剛
千石 一雄

Identification of SLN and Detection of Micrometastasis in Cervical Cancer

第 18 回 FIGO（マレーシア）

荻野 元子、横浜 祐子、加藤 育民、片山 英人、西脇 邦彦、山下 剛、
千石 一雄

A Comparison of Intraperitoneal Method and Extraperitoneal Method in
Laparoscopic Enucleation of Ovarian Dermoid Cysts

第18回FIGO (マレーシア)

西脇 邦彦、渡邊 まり子、荻野 元子、加藤 育民、片山 英人、山下 剛、
千石 一雄

腹腔鏡手術により診断、治療を行った13歳卵管血腫捻転の1例

第86回北海道医学大会産婦人科分科会 (旭川)

加藤 育民、山下 剛、渡邊 まり子、荻野 元子、片山 英人、西脇 邦彦、
千石 一雄

最近3年間における手術施行した卵巣腫瘍症例の検討

第86回北海道医学大会産婦人科分科会 (旭川)

片山 英人、荻野 元子、加藤 育民、西脇 邦彦、山下 剛、千石 一雄
当施設における子宮体癌症例に対する腹腔鏡下手術の治療成績

第44回日本癌治療学会総会 (東京)

山下 剛、西脇 邦彦、片山 英人、加藤 育民、荻野 元子、千石 一雄
子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節生検を含む骨盤リンパ節転移状況と腫瘍
径からみた手術適応

第44回日本癌治療学会総会 (東京)

荻野 元子、加藤 育民、片山 英人、西脇 邦彦、山下 剛、千石 一雄
主治医が苦慮する終末期患者の精神的サポート

第44回日本癌治療学会総会 (東京)

西脇 邦彦、渡邊まり子、荻野 元子、加藤 育民、片山 英人、山下 剛、
千石 一雄

腹腔鏡手術により診断、治療を行った13歳卵管血腫捻転の1例

第54回北日本産科婦人科学会（盛岡）

西脇 邦彦、加藤 育民、片山 英人、山下 剛、千石 一雄

TBX1 遺伝子の子宮体癌細胞株と組織における過剰発現

第65回日本癌学会（東京）

山下 剛、加藤 育民、片山 英人、西脇 邦彦、千石 一雄

ダブルアンチセンス HOXB7 および HOXB13 遺伝子を用いた卵巢癌細胞株の浸潤抑制および HOX 標的遺伝子の検討

第65回日本癌学会（東京）

荻野 元子、山下 剛、西脇 邦彦、片山 英人、加藤 育民、渡邊 まり子、
千石 一雄

過去6年間における腹腔鏡下手術に伴うトラブルの検討

第46回日本婦人科内視鏡学会（東京）

片山 英人、山下 剛、渡邊 まり子、荻野 元子、加藤 育民、西脇 邦彦、
千石 一雄

子宮体癌症例における腹腔鏡下手術治療の可能性

第46回日本婦人科内視鏡学会（東京）

山下 剛、片山 英人、西脇 邦彦、加藤 育民、荻野 元子、渡邊 まり子、
千石 一雄

子宮頸癌における骨盤リンパ節転移状況から見た腹腔鏡下広汎子宮全摘術およびセンチネルリンパ節生検の適応

第46回日本婦人科内視鏡学会（東京）

片山 英人、荻野 元子、山下 剛

当施設における早期子宮体癌症例に対する腹腔鏡下手術の成績

第40回日本婦人科腫瘍学会 (岐阜)

荻野 元子、片山 英人、山下 剛

婦人科癌化学療法患者に対する主治医による心理的サポート

第40回日本婦人科腫瘍学会 (岐阜)

荻野元子、渡邊まり子、加藤育民、片山英人、西脇邦彦、山下剛、千石一雄

成熟嚢胞性奇形腫摘出術における体内法と体外法の比較

第13回北海道婦人科内視鏡学会 (札幌)

片山英人、渡邊まり子、荻野元子、加藤育民、西脇邦彦、山下剛、千石一雄

早期子宮体癌症例において腹腔鏡下手術は成立するか

第13回北海道婦人科内視鏡学会 (札幌)

荻野元子、山下剛、千石一雄

主治医が苦慮する終末期患者の精神的サポート (緩和ケアチームに依頼した4症例の検討)

第19回日本サイコオンコロジー学会 (京都)

片山 英人、渡邊 まり子、荻野 元子、加藤 育民、西脇 邦彦、山下 剛、
千石 一雄

子宮頸癌 Sentinel node における微小転移検索について

第57回日本産科婦人科学会学術講演会

横浜 祐子、渡邊 まり子、荻野 元子、加藤 育民、片山 英人、西脇邦彦、
山下 剛、千石 一雄

子宮体癌におけるホメオボックス遺伝子 HOX の過剰発現と浸潤転移能の解析

第57回日本産科婦人科学会学術講演会

荻野 元子、渡邊 まり子、加藤 育民、片山 英人、西脇 邦彦、山下 剛、
千石 一雄

腹腔鏡下成熟嚢胞性奇形種摘出術におけるラップディスクミニの有用性
第57回日本産科婦人科学会学術講演会

Tsuyoshi Yamashita, Seisiro Tazawa, Kunihiko Nishiwaki, Yuko Yokohama,
Hideto Katayama, Kazuo Sengoku

Complete suppression of invasion ability by introduction of
multi-antisenses of HOX genes and downstream genes regulated by HOX genes
in SKOV3 ovarian cancer cells

American Association for Cancer Research 97th Annual Meeting

Kunihiko Nishiwaki, Tsuyoshi Yamashita, Seisiro Tazawa, Yuko Yokohama,
Hideto Katayama, Kazuo Sengoku

The overexpression of TBX1 gene in endometrioid carcinoma cells

American Association for Cancer Research 97th Annual Meeting

西脇 邦彦、横浜 祐子、渡邊 まり子、荻野 元子、長坂 武、加藤 育民、
片山 英人、山下 剛、千石 一雄

当科で経験した卵管癌の3症例

第45回北海道婦人科癌談話会

荻野 元子、山下 剛、横浜 祐子、渡邊 まり子、長坂 武、加藤 育民、
片山 英人、西脇 邦彦、千石 一雄

婦人科癌化学療法患者に対する主治医による心理的サポートの実践

第45回北海道婦人科癌談話会

山下 剛

早期子宮頸癌における腹腔鏡手術の適応

第18回日本内視鏡外科学会総会（東京）

渡邊 まり子、山下 剛、石谷 敬之、片山 英人、長坂 武、荻野 元子、
横浜 祐子、千石 一雄

当科における全腹腔鏡下子宮全摘術(TLH)の工夫

第85回北海道医学大会産婦人科分科会（札幌）

横浜 祐子、渡邊 まり子、荻野 元子、長坂 武、片山 英人、石谷 敬之、
山下 剛、千石 一雄

皮膚筋炎患者の悪性腫瘍精査で卵管癌が発見された1症例

第85回北海道医学大会産婦人科分科会（札幌）

片山 英人、荻野 元子、山下 剛、千石 一雄

子宮頸癌症例に対する concurrent chemoradiation の有用性および有害事象の
検討

第43回日本癌治療学会総会（名古屋）

荻野 元子、片山 英人、山下 剛、千石 一雄

適応障害を認める婦人科癌化学療法患者に対する抗うつ薬(SSRI)の使用経験

第43回日本癌治療学会総会（名古屋）

片山英人、石谷敬之、山下 剛、千石一雄

子宮頸癌における Sentinel node の評価について

第64回日本癌学会（札幌）

長坂 武、片山英人、横浜祐子、渡邊まり子、荻野元子、石谷敬之、山下 剛、
千石一雄

子宮頸癌に対する concurrent chemotherapy の検討

第53回北日本産科婦人科学会（福井）

渡邊まり子、山下 剛、石谷敬之、片山英人、長坂 武、荻野元子、横浜祐子、千石一雄

原発性膵癌にセンチネルリンパ節の同定後腹腔鏡下リンパ節郭清を施行した一例

第53回北日本産科婦人科学会（福井）

横浜祐子、渡邊まり子、荻野元子、長坂 武、片山英人、石谷敬之、山下 剛、千石一雄

末期がん患者の消化管閉塞に対し octreotide の投与を行った3症例

第53回北日本産科婦人科学会（福井）

渡邊 まり子、山下 剛、石谷 敬之、片山 英人、長坂 武、荻野 元子、横浜 祐子、千石 一雄

腹膜原発腺癌に関する検討

北海道婦人科癌化学療法談話会 第44回例会

山下 剛、石谷 敬之、片山 英人、荻野 元子、渡邊 まり子、千石 一雄
当科における腹腔鏡下広汎子宮全摘術の現況

第45回日本産婦人科内視鏡学会

片山 英人、渡邊 まり子、荻野 元子、石谷 敬之、山下 剛、千石 一雄
当施設における内視鏡下子宮全摘術(LAVH, LH, TLH)の後方視的検討

第45回日本産婦人科内視鏡学会

山下 剛

子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節ナビゲーション手術（SNNS）とその意義

第38回日本婦人科腫瘍学会

荻野 元子、山下 剛、千石 一雄

主治医が行うがん患者の心のケアに対する意識調査

日本緩和医療学会・サイコオンコロジー学会合同大会（横浜）

山下 剛

卵巣癌におけるホメオボックス遺伝子 HOX の発現異常とアンチセンス導入による浸潤抑制効果

第57回日本産科婦人科学会学術講演会

Tsuyoshi Yamashita, Zhao Yawei, Seishiro Tazawa, Kiichiro Kawai, , Mutsuo
Ishikawa

Regulation of tumor invasion by overexpressed HOXB13 gene in Human
Endometrial Cancer

American Association for Cancer Research 96th Annual Meeting

研究成果

1, 研究目的

(1) 研究の背景

癌細胞の最大の特徴はその浸潤転移能にあり、この部分の抑制が可能であれば、ほとんどの良性腫瘍と変わらないものとなる。従って、癌細胞のみを根絶する有効で決定的な方法が見つからない現在、この転移浸潤能の制御により高血圧症や糖尿病における薬物治療、手術治療のような、病気と共存しながら必要な期間患者の延命をはかる方法を見つけることが当面の課題であると考えられる。それではいかなる方法を用いればこの浸潤転移能を抑制できるのでしょうか。我々は生物の初期発生における細胞の移動とその機能に着目してこの問題の解明に取りくんできた。哺乳類などの多胚葉生物の初期発生では、あたかも癌細胞が間質に浸潤するがごとく外胚葉から中胚葉が分化し、中胚葉は外胚葉と内胚葉の間に侵入していく。この時期活性化される遺伝子群にはホメオボックス遺伝子をはじめとして、フォリスタチン、インヒビン、BMP, FGF, T-box, TGF- β など中胚葉発生を制御する様々な遺伝子があり、これら多くの遺伝子の機能の詳細が発発生生物学の分野で明らかにされつつある。悪性腫瘍細胞においてもかつて使用した遺伝子を効率的に再発現させることでその生物学的勢力を広げることが重要であり、その細胞移動の類似性という観点からみてこれら発生時に使用された遺伝子群が癌の転移浸潤にも関わる可能性が十分にあり得る。ゆえに癌においてこれら発生に関連する遺伝子群の異常発現の検討を行うことには妥当性があると考えられる。これまでの我々の研究でこれらの遺伝子群の一つであるHOX遺伝子がこの癌浸潤に大きな影響を与えていることが明らかとなっている。HOX遺伝子異常と癌浸潤との関連についての研究成果は平成13-14年度科学研究補助金基盤研究報告書「ホメオボックス遺伝子HOXの子宮体癌および卵巣癌での異常発現とその転移浸潤との関連性」に報告され、さらに2003年日本癌学会総会、2004年米国癌学会(AACR)、2004年日本癌学会総会でさらに詳細な報告がなされたところである。

(2) 研究の目的

転移浸潤能の発現には細胞接着、遊走そのものに関わる遺伝子とその産物である蛋白の重要性が指摘されている。しかしながら転移浸潤現象は、細胞間の接

着性を低下させるのみならず、基底膜を破壊しその周囲にある基質マトリックスを溶解し、さらに血管に進入し転移先で再びマトリックスを破壊しながら生着するという一連の複雑なシステムの結果であり、このような複雑なタンパク質の発現機構を調節しているのは、転写因子である可能性が高い。従って、研究者らは現在取り組んでいるホメオボックス遺伝子HOXをはじめ、上記に述べた初期発生転写遺伝子群についてその異常を検索し、癌細胞での再利用が行われることで癌の転移浸潤に寄与しているかどうかを解明する。

2、研究成果

研究目的 (1)

本年度はHOXB7とHOXB13のダブルアンチセンス導入細胞を作成しシングルアンチセンス導入時には抑制できなかった卵巢癌細胞株浸潤の完全抑制が可能かどうか観察する。さらにエストロゲン依存性腫瘍である子宮体癌においてHOX遺伝子の発現制御がエストロゲン濃度と関連しているかどうか確認する。

研究方法

卵巢癌細胞株を用いた検討では、まずHOXB7, B13のダブルアンチセンス導入を図り浸潤抑制100%が可能かどうかを検討する。さらに子宮体癌細胞株を用いた検討では、エストロゲンを投与した細胞株での濃度および経過時間でのHOX遺伝子発現に対する変化があるかどうか導入細胞株を用いて検討する。

研究成績

まず、HOXB7, HOXB13のダブルアンチセンス導入細胞の製作を行った。遺伝子特異的プライマーを作成しPCRを行った。作成したPCR遺伝子産物はシークエンスによりその塩基配列が確認された後、ベクター(pGEM-Teasy)に結合された。その後ベクターは大腸菌にトランスフォームされ、培養後再度シークエンスを行いその配列に誤りのないことが確認された。大腸菌によって増幅されたアンチセンス用フラグメントはERIにより切断され、ERIにより切断されたもう一つのベクター(pcDNA3.1)にライゲーションされた。この後さらにシークエンスにてベクター上の塩基配列に異常がないことを確認したあと、ベクターはApaIに

て切断され直線化され癌細胞への遺伝子導入用ベクターとされた。遺伝子導入に当たっては、ジーンパルサーを用いたエレクトロポレーション法が用いられた。導入用の癌細胞には子宮体癌細胞では AN3CA 細胞、卵巣癌では SKOV3 細胞が使用された。まず、標的細胞を培養し 2.6×10^6 個の細胞に対して作成されたベクター $50 \mu\text{g}$ が導入された。電気パルスにて導入培養の後、G-418 を用いて導入細胞と非導入細胞の選別が行われた。5 日間の再培養のあと細胞の一部が回収され遺伝子の導入がベクター由来のネオマイシン配列を利用した PCR 法にて確認された。ただし HOXB13 ではセレクションマーカーを hygromycin とした。HOXB7 および HOXB13 のそれぞれのアンチセンスを導入した後、セレクションマーカー neomycin と hygromycin を用いて同時ダブルアンチセンス導入細胞の単離を行った。コントロールには mock 細胞を作製しそれを用いた。シングルアンチセンスの導入に比較しダブルアンチセンスではその浸潤抑制率はほぼ 2 倍近く抑制され、結果的に浸潤率は 0% となった。このことは HOX 遺伝子の癌浸潤に対する影響は相加的であることを示しているとともに、2 つ以上の HOX を制御すれば浸潤を停止させることができる可能性を示唆している（参考資料 1）。

子宮体癌においては AN3CA 株をいいてこれに対してエストロゲンを投与しその後の時間および濃度依存的な HOXB13 の変動について。細胞株から遺伝子を抽出しその発現量の差を比較した。すると時間依存では約 8 時間後に、濃度依存では約 10^{-5} の 5 乗モル濃度以降に急激な発現の上昇が認められた。このことは子宮体癌の浸潤に対する HOXB13 の変動はエストロゲン依存的であることを示唆しており子宮体癌の進行自体がエストロゲン依存的であることと併せて考えるとエストロゲンの制御が癌の浸潤に大きな影響を与えることが理解される（参考資料 2）。

考察

卵巣癌および子宮体癌において HOX 遺伝子の重要性が示されたが、過剰発現した HOX 遺伝子の発現を抑制することで浸潤を停止させることができたことの意義は大きい。とりわけ卵巣癌で過剰発現のある 8 遺伝子の内、2 個 (HOXB7, HOXB13) を抑制するだけで浸潤が完全抑制できたことは臨床応用の点でより簡便な方法が適応できることを意味している。また一見結果に見える HOX 遺伝子の過剰発現は単なる結果ではなく、浸潤現象と直接関連している事項であることがこの研究で明らかとなった。故に HOX がいかなる浸潤関連を制御しているかを知る

ことが急務である。一方子宮体癌で HOXB13 遺伝子を用いてエストロゲンに対する反応を検討したところ、HOXB13 の濃度依存的に発現が制御されることが判明した。このことは子宮体癌の治療においてホルモン剤投与などによるエストロゲン抑制治療は結果的に HOX 遺伝子の過剰発現を抑制して癌浸潤に抑制的に作用することが示唆される結果となった。

研究目的 (2)

これまでの検討の結果では、シングルアンチセンスで80%程度までの抑制しかできなかった浸潤転移について、ダブルアンチセンス導入で完全に抑制されることが示されたので、この様な浸潤転移を直接制御していると思われる接着因子をはじめとした標的候補遺伝子の発現の変化を検討した。さらに婦人科癌において発生に関わる転写因子の異常に関しては、標的とする中胚葉分化誘導時に活性化する遺伝子群であるbFGFおよびそのレセプター、TBX遺伝子、GBX遺伝子、PAX遺伝子、TGF- β , BMP, smad遺伝子、Brachyury遺伝子などのT-box遺伝子、配偶子形成にも関与するフォリスタチン、インヒビン遺伝子などの卵巣癌および子宮体癌細胞株での過剰発現の有無を検討した。

研究方法

浸潤関連遺伝子の発現異常には、まず標準細胞となる SKOV-3 およびシングルアンチセンス導入細胞を用いてこれらの RNA を抽出し浸潤特異的遺伝子のプライマーを用いてリアルタイム RT-PCR 法を用いてその発現量の詳細な検討を行った。標的遺伝子として E-cadherin, CAMs, ETS-1&2, PAI-1&2, uPA, MMPs について検討した。HOX 遺伝子の発現をアンチセンスにより抑制した結果これらの標的遺伝子の発現がどのように変化したかを解析した。さらに新たな HOX 関連遺伝子を検索するために BMP-4, brachyury, CXCR-4, ほか合計 23 の遺伝子をスクリーニングし卵巣癌あるいは子宮癌での異常発現の有無を検索した。使用したプライマーのシーケンスを図 1 に示した。

研究成績

卵巣癌および子宮体癌の癌浸潤に重要な HOXB7 および HOXB13 について、HOX が転写因子であることから直接浸潤に影響を与えるいかなる遺伝子を制御してい

るかを調べるため、アンチセンスを導入した細胞としていない細胞からそれぞれ可能性のある遺伝子を抽出し、発現を比較した。検討した遺伝子はMMP2, EST-1, uPA, PAI, β -catenin, E-cadherin である。その結果 β -catenin および E-cadherin において標準細胞とアンチセンス導入細胞間での著明な発現の差を認め、HOX はこれらの因子の発現量の変化を間接的に制御することで癌浸潤に影響していることが示唆された。

さらに新たなHOX関連遺伝子を検索するために卵巣上皮細胞および卵巣癌細胞株よりRNAを抽出し、以下の遺伝子についてその発現量の差を検討し過剰発現の起こっている遺伝子を検索した。スクリーニングの結果、卵巣癌細胞株ではDLX1が(表1および図2)、子宮体癌細胞株ではTBX1が発現異常を起こしていることが示唆された(参考資料3)。それ以外の遺伝子には特段の発現量の差が認められなかった。どちらも過剰発現によりHOX遺伝子とは別個にそれぞれの癌化や癌の進展に寄与している可能性が示唆された。

考察

HOX 遺伝子は癌浸潤転移を直接制御する遺伝子を間接的に制御してその浸潤を制御していることが示唆されたわけであるが、具体的には β -catenin および E-cadherin の機能を通してこれを制御していることが明らかとなった。 β -catenin および E-cadherin はすでに浸潤に深く関与する遺伝子として知られているが、通常は正常細胞においても発現が認められるため、これらを直接制御することで癌の浸潤を抑制しようとする、正常細胞に対しても副作用として機能抑制が出現し結果的に臨床応用が困難であることが知られている(例として MMP 抑制薬剤など)。HOX を抑制してこれらを間接的に制御する利点は、HOX が癌細胞にのみ発現しておりこれを抑制して間接的に浸潤関連遺伝子の発現を抑制できることにある。すなわち正常で発現していない HOX ではこれを抑制しても正常細胞には影響のないことが予測される点において、臨床応用に有望であることが期待される。一方 HOX 関連遺伝子の検索においては多数の遺伝子を検討したが結果的には卵巣癌および子宮体癌で 1 つずつの遺伝子が候補遺伝子として検討された。これらの詳細についてはほかの研究において明らかにされるであろう。

まとめ

HOX 遺伝子に関する一連の検討の結果、卵巣癌では過剰発現した HOX 遺伝子をすくなくとも 2 つ制御できれば浸潤を抑制でき、またこれらの制御方法の導入は正常細胞においては副作用として出現せずに癌組織のみを標的として機能できる可能性があることが示唆された。また新たな候補遺伝子を 1 つ発見した。子宮体癌についてはエストロゲンの濃度依存的に HOX 遺伝子の発現が制御されていることから癌転移の観点からはホルモン抑制治療が重要であることが示唆された。また子宮体癌においても候補遺伝子が 1 つ発見された。