

Apurinic/aprimidinic endonuclease-1 (APE-1) は、DNA塩基除去修復に対して重要な酵素で、いくつかの転写因子にとっての酸化還元作動体のような多機能蛋白質でもある。我々の研究では食道癌におけるAPE-1発現を調査し、さらにcyclooxygenase (COX) -2発現やVEGF産生とAPE-1との相互作用を調査するデザインを作成した。APE-1、COX-2、monocyte chemoattractant protein (MCP) -1、CC-chemokine receptor (CCR) 2とVEGFの発現を、65例のヒト食道扁平上皮癌 (ESCC) 組織で、免疫組織化学的に評価した。APE-1、COX-2、MCP-1のスコア化を行った。さらに蛍光二重染色にてAPE-1とCOX-2局在を調べ相互関係評価した。MCP-1刺激されたESCC cell lines (KYSE 220とEC-GI-10) においてAPE-1やp-signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) 発現をreal-time PCR法やwestern blotting法でmRNAや蛋白発現濃度の測定を行った。APE-1に対するsiRNA刺激やMCP-1刺激下でCOX-2発現、VEGF産生やシスプラチンに対する抗アポトーシス効果との関係を通じてAPE-1の役割を調査した。ヒトESCC組織において、APE-1の核局在化がすべての組織の92.3% (60/65)で観察された。核APE-1と細胞質COX-2発現レベルの有意な関係 ($P = 0.029$, $R = 0.49$) がヒトESCC組織で認められた。さらに蛍光二重染色にて同細胞の核APE-1と細胞質COX-2発現が認められた。MCP-1陽性例は陰性例と比較し有意にAPE-1、COX-2の発現が認められた。以上よりAPE-1、COX-2、MCP-1とは免疫組織化学的に相互関係が考えられた。ESCC cell linesにおいて、MCP-1刺激によってAPE-1のmRNAが有意に増加した。APE-1に対するsiRNA刺激を行うことによりMCP-1刺激で増加した細胞のp-STAT3発現レベルは有意に抑制された。さらに同様にreal-time PCR法でもMCP-1刺激によって増加したCOX-2発現とVEGF産生も有意に抑制した。シスプラチン添加されたESCC cell linesではAPE-1 siRNA刺激を行うとアポトーシスのレベルを有意に上昇させた。mRNAや蛋白発現濃度レベルでSTAT3発現、COX-2発現、VEGF産生はAPE-1を阻害することで抑制され、APE-1発現は化学療法に抵抗性を示した。我々は食道癌組織でAPE-1が過剰発現していることを証明した。またCOX-2発現とVEGF産生と関係があると結論した。