

K1-5-4 Lobular encocervical gland hyperplasia (LEGH) の生物学的特性の検討

山梨大

端 晶彦, 大森真紀子, 奈良政敏, 平田修司

【目的】LEGHは幽門腺化生を伴う頸管腺過形成と考えられている。時に悪性腺腫と鑑別が必要となることや浸潤腺癌の前駆病変の可能性も指摘され生物学的意義にさらなる検討が必要な疾患と考えられる。胃幽門腺には粘液分泌細胞の他に神経内分泌細胞が見られ、胃幽門腺の粘液産生細胞にはTFF (Trefoil factor family) 2の発現が報告されている。さらに転写因子pancreatic-duodenal homeobox factor-1 (以下PDX-1)が胃の幽門前底部から十二指腸近位部での発現が報告されている。LEGHのさらなる生物学的特性を検討することを目的にこれらの新たな因子を含めて検討した。【方法】当科で手術療法を行ったLEGH 14症例および正常子宮頸管腺5例, tunnel cluster Type B 5例の合計24例のパラフィン包埋組織より連続切片を作成した。HE染色, TFF2抗体, PDX-1抗体, Chromogranin抗体, 胃幽門腺型ムチン抗体HIK1083 (HIK染色)のそれぞれの免疫組織染色を行なった。全例でインフォームド・コンセントを得た。【成績】TFF2はLEGH症例全例(14/14例)で細胞質に良好に染色された。正常子宮頸管腺, tunnel cluster Type Bでは全例陰性であった。PDX-1の発現はばらつきがあるがLEGH14例中12例で発現を認めた。Chromograninも陽性細胞率は正常幽門腺同様に高くはないがLEGH 14例中13例に陽性細胞を認めた。LEGHではHIK染色は全例で陽性細胞を認めた。一方正常子宮頸管腺, tunnel cluster Type BではPDX-1染色, Chromogranin染色, HIK染色では発現を認めなかった。【結論】神経内分泌細胞の出現態様およびPDX-1の発現, TFF2発現からLEGHは幽門腺化生病変であることが再確認された。TFF2はLEGHでの高発現が認められLEGHのマーカーとしても有用と考えられる。

K1-5-5 One-Step Nucleic acid Amplification (OSNA)法を利用した子宮頸癌におけるセンチネルリンパ節転移の術中検出法の開発東北大¹, がん研有明病院²岡本 聡¹, 新倉 仁¹, 永井智之¹, 田中創太¹, 大槻 愛¹, 海法道子¹, 大槻健郎¹, 永瀬 智¹, 竹島信宏², 的田真紀², 八重樫伸生¹

【目的】今回我々は、子宮頸癌におけるOSNA法を利用したリンパ節転移の術中検出法の有用性を検討したので報告する。【方法】子宮頸癌のリンパ節転移に有用なmRNAマーカーをGene expression omnibusより抽出して転移陽性及び陰性リンパ節での発現をRT-PCR法で評価して候補を選択した後に、各16例の転移陽性と陰性リンパ節を用いて個別にRT-PCR法を行い、診断に最適なマーカーを決定した。決定されたマーカーのHE標本での転移陽性、陰性リンパ節についてOSNA法で測定したコピー数の分布よりカットオフ値を設定し、59例239個のリンパ節を対象としてHE標本での診断結果と比較することによりOSNA法の妥当性を検証した。OSNA法の性能はSLN (15症例70SLN)を2mm間隔に分割した病理組織診断の結果と比較検討し、病理組織検査に対する同等性を確認することで評価した。なお、本研究は当大学倫理委員会の承認のもと行った。【成績】RT-PCR法によりCK4, CK15, CK17, CK19, SERPINB5, SERPINB3, PI3, FXYD3とANXA8の9遺伝子が候補として選択された。そのうち個別の検討で転移陽性、陰性リンパ節間でのコピー数の差が最も明確なCK19を診断に最適なマーカーとした。臨床検体を用いてCK19 mRNAの発現をOSNA法で検討した結果、カットオフ値を250 copies/ μ lに設定した場合が感度(90.5%)と特異度(99.1%)に優れていた。また、SLNを解析した結果、OSNA法によって1個が陽性、69個が陰性であり、2mm間隔に分割した病理組織診断との一致率は97.1%であった。【結論】OSNA法によるCK19 mRNAの検出は、従来の病理診断法と同等の精度を有し、術中リンパ節転移検査法として有用で病理学的検索に代りうる検査法であると考えられる。

K1-5-6 オメガ3多価不飽和脂肪酸 (ω 3-PUFA) は子宮頸癌モデルにおいて腫瘍間質のMMP-9抑制と血管新生阻害によって抗腫瘍効果を発揮する東京大¹, 東京大薬学部²田口 歩¹, 川名 敬¹, 有田 誠², 甲賀かをり¹, 富尾賢介¹, 山下亜紀¹, 長阪一憲¹, 松本陽子¹, 織田克利¹, 矢野 哲¹, 藤井知行¹, 上妻志郎¹

【目的】必須脂肪酸であるエイコサペンタンエン酸(EPA)に代表されるオメガ3多価不飽和脂肪酸(ω 3-PUFA)は抗腫瘍作用を有することが多種の癌腫で注目されている。しかしその機序はまだ不明である。本研究では、 ω 3-PUFAの抗腫瘍効果の子宮頸癌腫瘍マウスで確認しその抗腫瘍メカニズムを解明することを目的とした。【方法】 ω 3-PUFA合成酵素(fat-1)を導入した遺伝子改変マウス(fat-1群)と同系の野生型マウス(対照群)に、HPV16により癌化した同系マウス由来のTC1細胞を皮下接種し子宮頸癌モデルを作成した。fat-1マウスは ω 3-PUFAのみが組織内に豊富になることがわかっている。両群でTC1腫瘍の腫瘍体積を比較し、腫瘍内血管をCD31免疫染色で評価した。腫瘍組織の発現プロファイルをcDNA microarrayで解析した。免疫組織化学によりMMP-9発現を検討した。さらに各マウスより単離した線維芽細胞をTC1細胞と共培養しMMP-9発現とプロテアーゼ活性を比較した。【成績】TC1腫瘍の体積はfat-1群の方が対照群より有意に小さく、腫瘍内血管の本数もfat-1群で対照群より有意に少なかった。cDNA microarrayで血管新生に関わる因子を調べたところ、MMP-9のみがfat-1群で抑制された。MMP-9免疫染色では対照群では腫瘍間質部でMMP-9の強い発現を認めたがfat-1群では抑制されていた。線維芽細胞とTC1細胞との共培養により対照群ではMMP-9が誘導されたが、fat-1群ではMMP-9の誘導が抑制され、更にプロテアーゼ活性も低かった。【結論】 ω 3-PUFAは間質のMMP-9の誘導とそのプロテアーゼ活性を阻害することで、腫瘍血管新生を抑制した。 ω 3-PUFAは腫瘍間質への血管新生を制御することで腫瘍形成を阻害する機能を持つと考えられた。