

P-293 レトロウイルスベクターを用いた子宮内膜癌、頸癌細胞株へのp53及びHPV E7アンチセンスの導入による細胞増殖抑制効果

九大・生医研

儀間朝直, 西田純一, 鹿沼達哉, 加藤秀則, 和氣徳夫

[目的]レトロウイルスベクターを用いた癌遺伝子治療の可能性について検討する目的で、子宮内膜癌及び頸癌細胞株にそれぞれ野生型p53及びHPV E6, E7に対するアンチセンスを導入し、その殺細胞効果を検討した。[方法]1)クローニングサイト上流にCMVのpromotorを有するベクター(LNCX)に野生型p53 cDNA, HPV16型E6及びE7に対するfull lengthのアンチセンスを導入した。2)感染細胞におけるプロウィルスの構造及び発現はサザンブロット, ノーザンブロットによって確認した。3)ウイルス産生細胞の培養上清を子宮内膜癌細胞株(HHUA, Ishikawa)あるいは子宮頸癌細胞株SiHa(HPV16型陽性)に添加し、5日目の生細胞数をコントロール群と比較検討した。[成績]1)野生型p53及びHPV E6, E7アンチセンスを発現する比較的感染効率の高い(対Hela当たり $0.8 \sim 1.0 \times 10^5$ cfu/ml)パッケージング細胞(PA317)を得た。感染細胞での発現も確認された。2)野生型p53を導入したHHUA, Ishikawa株の生細胞数は感染効率で補正するとコントロール群(Mock)と比較し、それぞれ44%, 60%であった。3)E7アンチセンスを導入したSiHa株の生細胞数はコントロール群の80%であった。E6アンチセンス導入群はコントロール群と比較し、有為な差を認めなかった。[結論]1)野生型p53単独導入による子宮内膜癌殺細胞効果は比較的低くさらに感染効率を上げるための工夫及びDNA damaging agentとの併用の必要性が示唆された。2)HPV E7アンチセンスRNAをレトロウイルスベクターで導入することによる子宮頸癌の遺伝子治療の可能性が示唆された。

P-294 Sizofiran反復腫瘍内投与が著功した進行腔癌症例におけるHLA抗原と組織浸潤リンパ球の解析

藤田保健衛生大

荻野博司, 廣田 穰, 服部公博, 青木豊和, 多田 伸, 澤田富夫, 河上征治, 福島 穰

[目的] Biological Response Modifiersの一つであるSizofiran(SPG)の反復腫瘍内投与により顕著な腫瘍縮小を認めた進行腔癌症例を経験したので、治療経過に伴う組織浸潤リンパ球の変動を、組織適合遺伝子複合体(Major Histocompatibility Complex: MHC)によってコードされるHLA Class I (HLA - ABC) 及びClass II (HLA - DR) 抗原発現の有無との関連において解析した。[方法] 症例は94歳, P3G3で不正性器出血を主訴に受診。主病変は腔前壁から右側壁の半円球隆起性病変で、内診上は子宮、附属器に著変なく、右腔傍結合組織の硬結は骨盤壁に達せず。病理組織学的には扁平上皮癌(大細胞非角化型)で、臨床進行期は腔癌Ⅱ期と診断した。免疫組織学的検討は、治療開始前、10, 27, 34週の各時点で、凍結切片を作成し酵素抗体法により行った。免疫染色に用いた抗体は、Leu4 (CD3), Leu3a (CD4), Leu2a (CD8), HLA - ABCおよびHLA - DRである。[成績] HLA - ABCの染色態度は全期間を通じて陰性であった。しかし、HLA - DRは治療開始前に陰性であったが、治療開始10週時には腫瘍細胞表面に陽性所見を得、その程度は腫瘍縮小に伴い増強した。また、腫瘍間質へのCD3⁺, CD4⁺, CD8⁺細胞浸潤の程度はHLA - DRの染色態度と同様に増強され、その亜群においてはCD4⁺細胞がCD8⁺細胞に比し優位であった。[結論] 本症例における抗腫瘍効果発現には、SPG腫瘍内投与によるHLA Class II抗原の新たな発現とそれに伴うCD4⁺細胞の誘導、増強が大きく関与していることが示唆された。