

## 速 報

浸潤子宮頸癌および転移リンパ節における nm23/NDPK 蛋白  
発現の免疫組織化学染色

東北大学医学部産科学婦人科学教室 (主任: 矢嶋 聡教授)

今野 良 佐藤 信二 伊藤 潔 矢嶋 聡

Immunohistochemical Staining of nm23/Nucleotide  
Diphosphate Kinase in Invasive Cervical  
Carcinoma Tissue and Metastatic Lymph Nodes

Ryo KONNO, Shinji SATO, Kiyoshi ITO and Akira YAJIMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director : Prof. Akira Yajima)

**Key words:** nm23/nucleotide diphosphate kinase (nm23/NDPK) • Cervical carcinoma •  
Lymph node metastasis • Immunohistochemistry

## 緒 言

子宮頸癌の発癌には HPV (Human Papillomavirus) の oncoprotein E6, E7<sup>1)</sup>が関与することが知られているが, 転移浸潤の機序はまだ十分に解明されていない. nm23/Nucleotide Diphosphate Kinase (nm23/NDPK) は murine melanoma 株の種々の転移能をもつ cDNA library から確立された遺伝子で, これが発現している癌は転移能が乏しく, 転移抑制遺伝子である可能性が報告されている<sup>2)</sup>. 本研究では浸潤子宮頸癌における nm23/NDPK の蛋白発現とリンパ節転移との関連を免疫組織化学的に検討した.

## 対象と方法

対象は東北大学医学部産婦人科で1991年から1995年までに子宮頸癌と診断し, 広汎子宮全摘出術で採取された10%ホルマリン固定パラフィン包埋標本11例である (表1). H&E の病理組織診断では4例が骨盤リンパ節転移があり, 7例はリンパ節転移がなかった. 臨床進行期分類は子宮頸癌取扱規程<sup>3)</sup>に従った. 免疫組織化学染色は5 $\mu$ m 薄切切片を脱パラフィンした後に, メタノールと0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で処理し, 1次抗体には nm23/NDPK モノクローナル抗体 (Novocastra Laboratories,

表1 Immunohistochemical staining of nm23 in  
invasive cervical carcinoma and metastatic  
lymph nodes

| Case | Stage | Pathology | Cervical carcinoma | Metastatic nodes |
|------|-------|-----------|--------------------|------------------|
| 1    | IIa   | SCC       | ++                 | nm               |
| 2    | Ib    | SCC       | ++                 | nm               |
| 3    | IIb   | SCC       | ++                 | nm               |
| 4    | IIa   | SCC       | ++                 | nm               |
| 5    | IIa   | SCC       | ++                 | nm               |
| 6    | IIb   | SCC       | +++                | nm               |
| 7    | Ib    | SCC       | +++                | nm               |
| 8    | Ib    | SCC       | +++                | ++               |
| 9    | Ib    | SCC       | +++                | ++               |
| 10   | IIb   | SCC       | +++                | +++              |
| 11   | Ib    | SCC       | ++                 | ++               |

SCC: squamous cell carcinoma

nm: no metastasis

Immunohistochemical reactivity: undetectable (—)—strong (+++)

Ltd. UK) を用い, SAB (Streptavidin-Biotin) 法 (Histofine SAB kit, ニチレイ) で行った. 染色態度を陽性 (+++, ++, +), 陰性 (±, —) と分類した.

## 結 果

nm23/NDPK 蛋白の免疫組織化学染色は子宮

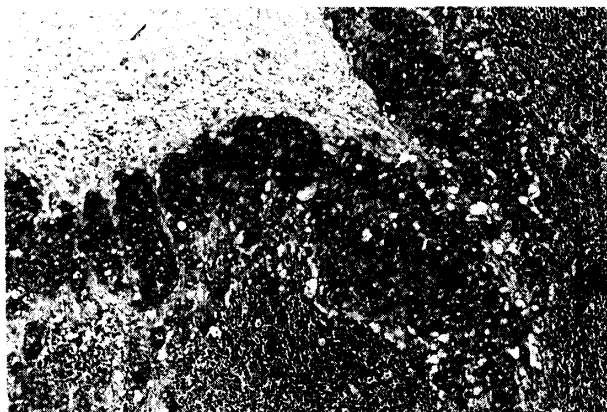


写真1 Immunohistochemical staining for nm23/NDPK product. Note the staining of tumor cell cytoplasm (T) and the absence of surrounding lymphocyte (L) and stromal cells in metastatic lymph node of squamous cell carcinoma of the uterine cervix.

頸部扁平上皮癌原発巣では cytoplasm に陽性所見がみられた。また、同一標本内に存在する間質は陰性（－）であり、正常扁平上皮では基底～傍基底層細胞が陰性（－又は±）、表層は陰性（－）で、癌細胞とは明らかな染色態度の違いがみられた。転移あり症例と転移なし症例とでは染色態度に差がなかった。リンパ節では H&E での転移部位に一致して、原発巣と同様の陽性所見がみられた（写真1）。

### 考 察

nm23/NDPK は当初、転移抑制遺伝子として cloning され<sup>2)</sup>、乳癌<sup>4)</sup>、胃癌<sup>5)</sup>、卵巣癌<sup>6)</sup>ではその発現と、転移能や予後とが逆相関すると報告されてきた。しかし、乳癌でも非癌部に比して強く発現し転移能とは関連しない<sup>7)</sup>とする反論もある。また、大腸癌<sup>7,8)</sup>や神経芽腫<sup>9)</sup>では転移又は進行例で発現する正の相関であると報告され、臓器特異性を指摘する向きもある。子宮頸癌<sup>7)</sup>では1例のみにおいて癌および転移巣で発現しているという報告がある。

今回の免疫組織化学的検討により浸潤子宮頸癌では非癌組織との対比において強く染色され、neoplastic tissue に発現していることが明らかになった。また、転移症例と非転移症例との比較では染色態度に差がなく、転移リンパ節においても

原発巣と同様に染色されることから、nm23/NDPK は子宮頸癌において転移抑制遺伝子として発現しているのではないことが示された。

### 文 献

1. 今野 良, 牧野浩充, 伊藤 潔, 佐藤信二, 矢嶋 聰. 子宮頸部扁平上皮癌および高度異形成における HPV16 E7 protein の免疫組織学的検出. 日産婦誌 1991; 43: 235—236
2. Steeg PS, Bevilacqua G, Kopper L, Thorgerisson UP, Talmadge JE, Liotta LA, Sobel ME. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 200—204
3. 日本産科婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会. 子宮頸癌取り扱い規約. 東京: 金原出版, 1982
4. Hennessy CH, Henry JA, May FEB, Westley BR, Angus B, Leonnard TWJ. Expression of the anti-metastatic gene nm23 in human breast cancer: An association with good prognosis. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 281—285
5. Nakayama H, Yasui W, Yokozaki H, Tahara E. Reduced expression of nm23 in associated with metastasis of human gastric carcinoma. Jpn J Cancer Res 1993; 84: 184—190
6. Mandai M, Konishi I, Koshiyama M, Mori T, Arao S, Tashiro H, Okamura H, Nomura H, Hiai H, Fukumoto M. Expression of metastasis-related nm23-H1 and nm23-H2 genes in ovarian carcinomas: Correlation with clinicopathology, EGFR, c-erbB-2, and c-erbB-3, and sex steroid receptor expression. Cancer Res 1994; 54: 1825—1830
7. Lacombe MR, Sastre-Garau X, Lascu I, Vonica A, Wallet V, Thiery JP, Véron M. Overexpression of nucleotide diphosphate kinase (nm23) in solid tumors. Eur J Cancer 1991; 27: 1302—1307
8. Haut M, Steeg PS, Willson JKV, Markowitz SD. Induction nm23 gene expression in human colonic neoplasms and equal expression in colon tumors of high and low metastatic potential. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 712—716
9. Hailat N, Keim DR, Melhem RF, Zhu XX, Eckerskorn C, Brodeur GM, Reynolds CP, Seeger RC, Lottspeich F, Stahler JR, Hanash SM. High levels of p19/nm23 protein in neuroblastoma are associated with advanced stage disease and with N-myc gene amplification. J Clin Invest 1991; 88: 341—345

(No. 7737 平8・1・12受付)