

シンポジウム

子宮頸部扁平上皮・頸管腺上皮の分化調節機序の解析に
基づく頸癌初期発生過程の研究

京都大学助手 小 西 郁 生

目 的

子宮頸癌がヒトに固有の腫瘍であり性交との疫学的関連性を有することは、その発生が性周期により調節された子宮頸部の変化とは無関係に営まれるヒトの性交形態そのものに起因する可能性を示唆する。また、臨床経験的に頸癌患者で巨大な子宮筋腫や内膜症の合併例が極めて少ないことは、頸癌宿主にこれらの疾患とは異なつた内分泌的背景が隠されている可能性も示唆する。すなわち、子宮頸癌発生過程の解明には、宿主側の性ステロイドなどによる頸部上皮の増殖・分化調節機序や局所を含めた内分泌・免疫学的背景などの内因性要因と human papillomavirus (HPV) など性交に基づく外因性発癌要因との相関を分析することが必要であると考え、したがって、本研究では、まず頸部扁平上皮の増殖・分化調節因子、感染防御因子を解析し、HPV 感染、および腫瘍化の初期過程でそれらの因子がどのように逸脱した動態をとるかを検討し、さらに、頸管腺上皮においてもその分化に関連する糖蛋白抗原を検索し、異型腺上皮および浸潤腺癌においてそれらの発現がどのように偏倚しているかを解析することによって、子宮頸部上皮腫瘍化の初期過程の謎に迫ることを目的とした。

方 法

1. 頸部扁平上皮の検討

1) 頸部扁平上皮の増殖・分化調節因子として性ステロイド受容体 (estrogen receptor, ER; progesterone receptor, PR), epidermal growth factor receptor (EGFR), および ATL-derived factor (ADF: human T-cell leukemia virus-1 により transform したリンパ球に由来し、種々の細胞の細胞内還元反応を司る thioredoxin 様の polypeptide で、EB virus など他のウイルス発癌でも発現する) に着目し、正常子宮頸部、頸部尖圭コンジローマ、cervical intraepithelial neoplasia (CIN), 浸潤扁平上皮癌におけるこれらの発現を検討した。また頸部扁平上皮および各腫瘍病変の細胞増殖動態は、増殖周期にある細胞にのみその核内に出現する物質 Ki67 の局在を指標として検討した。以上の因子の動態と HPV DNA およびその型 (6/11, 16/18, 31/33/35) との関連

性を HPV DNA in situ hybridization により検討した。

2) 頸部局所感染防御因子として頸管粘液中免疫グロブリン (IgA, IgG) 値を測定した。

3) 頸癌患者の内分泌的背景を、血中性ステロイド値、筋腫・内膜症合併頻度などから臨床的に検討した。

2. 頸管腺上皮の検討

1) 正常頸管腺上皮における ER, PR 発現および腫瘍化した腺上皮でのこれらの発現の偏倚を検討した。

2) 胎児期の頸管腺上皮の分化と、その過程での糖蛋白抗原 CA125, CEA, CA19-9 の発現を免疫組織学的に検討した。

3) 正常頸管腺上皮、浸潤の明らかな異型腺上皮、浸潤腺癌について CA125, CEA, CA19-9 の発現を検討し、さらにこれら三者の頸管粘液中含有量を分析した。

成 績

1. 頸部扁平上皮の検討

1) 頸部扁平上皮および腫瘍病変における細胞動態と ER, PR 発現: 正常頸部扁平上皮の基底細胞は月経周期を通じて ER 強陽性・PR 陰性であり、ほとんど Ki67 陰性で休止期にあるが、黄体期・妊娠中には Ki67 陽性細胞が出現した。傍基底細胞層には Ki67 陽性細胞が常に存在し、その陽性細胞数は卵胞期よりも黄体期・妊娠中に増加するが、この層の ER は卵胞期陽性、黄体期陰性で、一方 PR は卵胞期陰性、黄体期弱陽性という性周期による変動を示した。中層～表層細胞は Ki67 陰性であつた。すなわち、頸部扁平上皮の細胞増殖は性周期により調節され、通常では傍基底細胞が、黄体期・妊娠中では基底細胞も関与し、ER は細胞の休止期、PR は細胞増殖と関連して発現している可能性が示唆される。また予備細胞、扁平化生細胞にも ER, PR が発現し、Ki67 陽性細胞は黄体期・妊娠中に出現し、扁平上皮化生過程にも性周期による調節機序の存在が示唆された。

頸部腫瘍病変における ER 発現では、HPV 6/11 型の感染したコンジローマの基底細胞は ER 弱陽性であつたが、16/18 型のコンジローマは ER 陰性で、さらに大部分の CIN (21/25 例) ではその基

底層を含め上皮全層がER陰性で、浸潤扁平上皮癌(20/22例)もER陰性であり、これらの多くはHPV 16/18型が検出された。ところが、一部のCIN(4/25例)、浸潤癌(2/22例)はER弱陽性で、これらにはいずれもHPV 31/33/35型が検出された。このことから、頸部扁平上皮のHPV感染はその基底細胞のER発現を抑制し、しかもその程度はHPVの型により異なる可能性が示唆される。

頸部腫瘍病変におけるPR発現では、HPV 16/18型の感染したコンジローマがPR強陽性で、さらにCIN(16/25例)では、HPVの型にかかわらず、その基底層よりPR発現が認められ、浸潤癌(13/22例)もPR陽性を示し、これらではKi67陽性細胞の局在ともほぼ一致していた。このことから、頸部扁平上皮のHPV感染はその基底細胞のPR発現を増強し、その細胞増殖を促進している可能性が示唆される。

頸部扁平上皮および腫瘍病変におけるEGFRの発現:EGFRは正常頸部扁平上皮の基底~傍基底細胞に陽性で、中層~表層細胞とその染色性は減弱し、また予備細胞・扁平化生細胞にも陽性で、通常の扁平上皮の分化、および扁平上皮化生の過程にEGFRが関与している可能性が示唆された。ところが、コンジローマ、CIN、浸潤癌の細胞ではEGFRの染色性の増強が認められ、c-erbBをprobeとしたRNA blot hybridizationでも、浸潤癌組織での発現増加が認められた。

頸部扁平上皮および腫瘍病変におけるADFの発現:ADFは通常の扁平上皮に陰性で、扁平化生細胞には弱陽性を示し、予備細胞の扁平上皮への化生過程で発現する物質と考えられた。ところが、コンジローマおよびCINはADF強陽性で、しかもその中層~表層細胞の核内に局在し、これはin situ hybridizationによるHPVの局在とよく一致しており、ADF発現がHPVのreplicationに関連している可能性が示唆される。

2) 頸管粘液中IgA、IgG値はいずれも卵胞期とくに排卵期に高値、黄体期・妊娠中は低値で、頸部の感染防御機構が性周期により調節されている可能性が示唆された。ところが、CINの患者では頸管粘液中IgA、IgG値がともに低値を示し、局所免疫機能の低下が示唆された。

3) 頸癌患者の血中estradiol, progesterone値は通常と差異を認めなかつたが、手術例の摘出子宮で直径4cmをこえる筋腫の合併は18/616例(2.9%)のみで、また著明な内膜症合併例は認め

られず、頸癌患者が特殊な内分泌的背景を有する可能性が示唆された。

2. 頸管腺上皮の検討

1) 正常頸管腺上皮は月経周期を通じてER強陽性、PRは卵胞期強陽性、黄体期弱陽性~陰性という変化を示した。ところが、浸潤腺癌ではERは全く陰性(5/5例)、一方PRは陽性(2/5例)を示した。

2) 胎児期の頸管腺上皮は、その分化の過程でCA125陽性となるが、CEA、CA19-9は陰性であった。

3) 性成熟期の頸管腺上皮もCA125がその腺腔面および分泌物に陽性、CEA、CA19-9陰性で、さらに頸管粘液中には大量のCA125が含まれ、頸管腺上皮は基本的にCA125を産生・分泌している。ところが、adenocarcinoma in situでは、CA125が細胞質内にのみ局在し、CEAが陽性となり、さらに、浸潤腺癌はCA125がほとんど陰性で、一方CEAまたはCA19-9が高率に陽性となり、その頸管粘液もCA125低値、CEA、CA19-9著明高値を示した。すなわち、頸管腺上皮の腫瘍化過程はMüller氏管由来上皮の基本的性格としてのCA125産生・分泌機構の破綻とこれに代わるCEA、CA19-9の産生がその特徴と考えられた。

結 論

頸部扁平上皮の増殖・分化は、月経周期の性ステロイドの影響下にその受容体ER、PRおよびEGFRの発現を介して調節され、黄体期・妊娠中は、基本的に休止期にある基底細胞と扁平上皮化生細胞が増殖周期に参入することが判明し、これら増殖細胞へのHPV感染が頸癌発生の基盤となる可能性が示唆された。このことは、ヒト子宮頸部にはHPV易感染性を呈する時期が存在し、ヒト性交形態が頸癌発生に関連する可能性が示唆された。さらに、頸部扁平上皮の基底細胞へのHPV、とくに16/18型の感染は、そのERの発現抑制、PRの発現増強、EGFRの発現増強に作用し、これがER、PR、EGFRによる扁平上皮の通常の増殖・分化機序からの逸脱をもたらし、このことが頸部扁平上皮の初期腫瘍化過程の特徴と考えられた。また、頸部腺癌においても、ER発現抑制、PR発現増強という扁平上皮癌と同様の現象が存在し、さらに、その腫瘍化に伴う腺細胞の機能異常としての糖蛋白抗原の発現と偏倚が確認され、糖蛋白抗原の産生・分泌機序の異常も頸管腺上皮腫瘍化の初期変化の一つと考えられた。