

1995年2月

ポスター

S-437

P-203 子宮頸癌におけるEpidermal growth factor receptor, DNA ploidy patternとHPV DNAの関連について

広島大

村上隆浩, 永井宣隆, 竹原和宏, 頼島 力,  
川上洋介, 大濱紘三

【目的】癌の増殖の1つにEpidermal growth factor receptor(EGF-R)を介したオートクリン機構が存在し、さらにEGF-Rは発癌にも密接に関与することが知られている。一方子宮頸癌の発生にはHPV感染による細胞増殖も指摘されている。今回我々は、子宮頸癌についてEGF-R, DNA ploidy pattern, HPV感染を検索しEGF-RとHPV DNAによる細胞増殖機構について検討した。【方法】子宮頸癌50例の生検あるいは手術摘出組織を用い、competitive binding assayと抗EGF-Rモノクローナル抗体(Oncogene Science Ink., USA)を一次抗体とした免疫組織化学染色によりEGF-Rを検出し、FACS-CANによるflow cytometryでDNA ploidyを判定した。また子宮頸癌15例についてPCR法でHPV16型E7, E5領域とHPV18型E7領域を増幅検出した。【成績】①competitive binding assayによるEGF-Rの検出率は44.0%(22/50)で、EGF-Rの平均値は42.5 fmol/mg proteinであった。臨床進行期別の検出率は0期100%(5/5), I期45.5%(10/22)と早期癌で高く、組織型では扁平上皮癌47.6%(20/42), 腺癌25.0%(2/8)で小細胞癌には検出されなかった。②competitive binding assayでEGF-R陽性22例のうち免疫組織化学染色では12例(54.5%)が陽性であった。③DNA ploidy解析では50例中28例がdiploid, 22例がaneuploidで、aneuploidは進行癌に多くみられ、EGF-Rはdiploidの10例, aneuploidの12例に検出された。④EGF-R陽性8例中4例にHPV16E7が検出された。【結論】EGF-Rは早期癌に高率に検出され、しかもEGF-R陽性例にHPV16E7が検出されたことから子宮頸癌の発生にはHPV感染とEGF-Rによる細胞増殖機構が関与することが推定された。またDNA ploidy patternとEGF-R, HPV感染との間には明かな相関は認められなかった。

P-204 ヒト子宮頸部予備細胞類似培養細胞への16型ヒトパピローマウイルス遺伝子の導入とその変化

癌研病院、同病理部\*、同細胞生物部\*\*

平井康夫、河口徳一\*、弓立環\*\*、野田哲生\*\*、加藤友康、荷見勝彦

【目的】子宮頸部扁平上皮癌の大部分は、扁平一円柱上皮接合部に分布する予備細胞が発生母地となり、前癌病変を経て浸潤癌に移行するとされる。我々は、正常子宮頸部より予備細胞類似の培養細胞系を得ることに成功し報告してきた。今回、この予備細胞類似の培養細胞に16型ヒトパピローマウイルス(HPV16)DNAを導入した。この培養細胞系は子宮頸部の多段階発癌過程解明のためのよいモデルになりうると考え、遺伝子導入による形質の変化を導入前のものと比較検討し報告する。【方法】長期間継代培養可能で、予備細胞類似の子宮頸部由来培養細胞系であるC-MO細胞を用いた。HPV16-DNAにはネオマイシン耐性遺伝子を組み込んだ。【成績】第12継代目のC-MO細胞に、磷酸カルシウム法によりHPV16の全DNAをモノマーのまま導入しところ2系統のネオマイシン耐性細胞が得られた。これらはノーザンブロット解析でHPV16DNA・E6E7遺伝子の発現が確認されたのでC-MO/16-Aおよび-Bとした。これらはHPVの存在しないC-MOに比べ、1.単層培養では、部分的に小型化し高密度になり、2.対数増殖期の倍加時間が短縮した。しかし、1.飽和密度には差がない。2.マウスの皮下に培養細胞を埋め込む3次元培養法によると、両者とも3-4層の重層化を呈し差はみられない。3.ケラチンのサブタイプによる蛍光抗体法でも両者に差が見られない。4.染色体分析で、両者とも44-45にモードを持つ。5.培地内に、TGF- $\beta$ を添加すると、c-mycが減少し増殖抑制が示唆されるが、組み込まれたHPV遺伝子発現も同様に抑制された。【結論】従って、予備細胞由来と考えられるC-MO細胞へのHPV・16DNA導入のみでは、増殖能の軽度亢進は示唆されるが、3次元培養等では差がみられず、悪性転換はおこらない。