

4 新規 MMP 阻害剤 (MMI-166) を用いた子宮頸癌細胞浸潤の制御

札幌医大

岩崎雅宏, 西川 鑑, 芥川典之, 藤本 尚, 竹内瑞絵, 真名瀬賢吾, 遠藤俊明, 工藤隆一

【目的】癌細胞の浸潤にはマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) などの種々のマトリックス分解酵素が関与していると考えられている。われわれは子宮癌細胞の浸潤に関与する分子について解析し、新規 Matrix metalloproteinase (MMP) 阻害剤である MMI-166 の浸潤抑制能について検討した。【方法】3 種類のヒト由来子宮頸癌細胞株と 3 種類の子宮内膜癌細胞株を用い遺伝子発現と浸潤能を比較した。各種 MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-9, MT1-MMP, MT2-MMP, MT3-MMP), uPA, 及びそれらのインヒビター TIMP-1, TIMP-2, PAI-1, PAI-2) の遺伝子発現は Northern blot により解析した。浸潤能はマトリゲルをコートしたトランスウェルチャンバーを用いた in vitro invasion assay により検討した。また、MMP-2, MMP-9 活性に関してはゼラチンザイモグラフィによりゼラチナーゼ活性を解析した。【成績】今回検討した子宮頸癌細胞 (CAC-1, SiHa, CaSki) は内膜癌細胞に比較して in vitro で高い浸潤能を有し、またこれらの子宮頸癌細胞はいずれも内膜癌細胞に比較し MMP-2 と MT1-MMP を強く発現しており、子宮頸癌細胞においては MMP-2 と MT1-MMP が浸潤能に寄与していると考えられた。さらに 50 μ g/ml の濃度の MMI-166 を CAC-1 に添加することにより in vitro での浸潤を、細胞毒性を示さずに 56.8%, 100 μ g/ml の濃度では 81.7% 抑制し、容量依存性に浸潤を抑制した。また、MMP の活性は 50 μ g/ml の MMI-166 を添加することにより完全に抑制された。【結論】MMI-166 は MMP の作用を阻害することにより頸癌細胞の浸潤を抑制し、その進展を制御できる可能性があると考えられた。

★5 子宮頸癌における TS, DPD 活性値と薬剤感受性の検討

広島大

白山裕子, 永井宣隆, 向井啓司, 大下孝史, 川上洋介, 重政和志, 大濱紘三

【目的】子宮頸癌の主治療前にフッ化ピリミジン (UFT) を経口投与し、抗腫瘍効果と腫瘍組織内の thymidylate synthase (TS), Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) 活性値とアポトーシスとの関連性を検討した。【方法】同意の得られた子宮頸癌 15 例 (平均年齢 55 歳) を対象に、UFT 600mg/日 5 日間投与 2 日間休薬を 1 コースとして 2 コース施行し、UFT 投与前後の細胞診、コルポスコピー観察を行うとともに、腫瘍組織内の TS, DPD 活性値を FdUMP binding assay, Catalytic assay 法により測定した。またアポトーシスの検索は TUNEL 法を用い apoptotic index (AI) を算出した。【成績】1) 腫瘍組織の TS, DPD 活性値と、年齢、組織型、臨床進行期などの病理学的因子との関連性は認めなかった。2) 腫瘍組織の TS と DPD の活性値との間には相関はみられず、両者は独立した因子であった。3) UFT 投与により抗腫瘍効果が認められた 2 例は、細胞診、組織診では viable cell は検出されるものの、病巣の著明な縮小を認め、UFT 投与前の TS 活性値はそれぞれ 0.69, 3.66pmol/g tissue, DPD 活性値は 39.98, 54.60pmol/mg/min で、平均 TS 活性値 5.98 ± 3.95 pmol/g tissue, DPD 活性値 173.3 ± 136.1 pmol/mg/min に比較していずれも低値であった。4) UFT 投与前後の AI はそれぞれ 1.08 ± 0.52 , 1.73 ± 1.07 で UFT 投与により増加した。5) UFT 投与前 DPD 活性値と UFT 投与後 AI の間に逆相関がみられた ($r = -0.897$)。【結論】子宮頸癌に対する UFT の薬剤感受性を評価する上で、投与前の腫瘍組織 TS, DPD 活性値の測定は有用であった。また DPD 活性値は UFT の薬剤感受性を規定する因子であり、アポトーシス誘導との関連性が示唆された。

6 HPV 感染パターンと G1 pathway の異常と子宮頸癌の発生の関係

大阪市立総合医療センター

津田浩史, 橋口裕紀, 山本久美夫

【目的】細胞周期は G1 期で、p16-CDK4/cyclinD1-pRb pathway (RBPW) および p14-MDM2-p53 pathway (p53PW) で調節されている。本研究では子宮頸部浸潤癌 (IC) および CIN で HPV 感染 pattern と RBPW, p53PW の異常につき検討した。【方法】CIN 24 例 (CIN I, II: 13; CIN III: 11), IC 34 例 (1, 2 期: 24; 3, 4 期: 10) を対象とした。HPV typing: 頸部粘膜細胞より DNA を抽出し、PCR-RFLP 法で決定した。p16 CDK4, cyclinD1, pRb, p14, MDM2, p53 の発現を免疫染色にて検討した。p14, p16, pRb は 5% 未満の核染色率を陰性とし、CDK4, cyclin D1, p53, MDM2 は 10% 以上の核染色率を過剰発現とし異常発現とした。【成績】HPV typing: HPV 陽性率は CIN, IC で 62.5% (15/24), 85.3% (29/34) と IC で高い傾向にあった。High risk 型 HPV (16, 18 型) 陽性率は CIN, IC で 4.2% (1/24), 47.1% (16/34) と IC で有意に高かった ($p = 0.0003$)。RBPW: p16 消失率は CIN, IC で 12.5% (3/24), 41.2% (14/34) と IC で有意に高かった ($p = 0.0216$)。しかし pRb, CDK4, cyclinD1 の異常は両群で差を認めなかった。RBPW の異常は CIN, IC で 37.5% (9/24), 61.8% (21/34) と IC で高い傾向にあった。p53PW: MDM2 過剰発現率は CIN, IC で 4.2% (1/24), 32.5% (11/34) と IC で有意に高かった ($p = 0.0096$)。しかし p53, p14, p53PW 異常は両群で差を認めなかった。HPV typing と G1 pathway: High risk 型 HPV 陽性群、陰性群での p16 消失率は 31.3% (5/16), 50% (49/18), MDM2 過剰発現率は 18.8% (3/16), 44.4% (8/18), RBPW 異常は 43.8% (7/16), 77.8% (14/18), p53PW 異常は 31.3% (5/16), 66.7% (12/18) と陰性群で高い傾向を認めた。【結論】p16, MDM2 の発現異常が、CIN から IC への進展に関与していることが示唆された。