

P-1 子宮頸癌, 卵巣癌に共通する遺伝子増幅領域 (3q26) の解析

千葉大¹, コロラド大病理²
田中尚武¹, 杉田道夫², 関谷宗英¹

【目的】子宮頸癌, 卵巣癌においては, 第三染色体長腕 (以下, 3q) 上に一部共通する遺伝子増幅領域が存在することが報告されている。我々は, 卵巣癌において3q26付近に増幅遺伝子の候補が存在することを確認しているが, 本領域が子宮頸癌における増幅領域と共通するかどうかについて, ヒト子宮頸部癌由来培養細胞より抽出した DNA を用い, 3q26付近の遺伝子増幅領域解析を行った。【方法】(1) 8種類のヒト子宮頸癌由来培養細胞株 (ME180, SiHa, HeLa, CaSki, MS751, C33A, C41, CC19) 及びヒト卵巣癌由来培養細胞株 OVCAR3より, フェノール・クロロホルム法により DNA を抽出した。(2) 抽出した DNA は, 制限酵素 EcoRI にて消化後, 第三染色体長腕上における位置と順序が同定されている17種類のマーカーをプローブとして southern blot hybridization を行い, 得られたバンドを densitometer にて解析した。【成績】(1) 子宮頸癌培養細胞株では, 3q26.2付近を中心とした約8cM の領域で正常細胞由来 DNA に比べ, 最大1.6倍の増幅が認められた。(2) 卵巣癌培養細胞株 OVCAR3では子宮頸癌培養細胞株と同様の3q領域に2.5倍の増幅を確認した。【結論】子宮頸癌, 卵巣癌に共通する遺伝子増幅は3q26.2を中心とした, 約8cM の領域に限定された。

P-2 子宮頸癌患者における thymidine kinase の組織内 mRNA 発現および血清活性値の検討

島根医大¹, 島根県立中央病院², 熊本大³
永石美和¹, 藤脇律人¹, 秦 幸吉¹, 森山政司², 岩成 治², 片瀬秀隆³, 岡村 均³, 宮崎康二³

【目的】Thymidine kinase (TK) は, ピリミジン代謝における唯一の DNA サルベージ合成酵素である。本研究において子宮頸癌における TKmRNA 発現と血清 TK 活性値を測定し, 他のピリミジン代謝系酵素, 臨床病理因子および予後の関連を検討した。【方法】子宮頸部浸潤癌組織19例および正常子宮頸部組織9例の TK, thymidylate synthase (TS) および thymidine phosphorylase (TP) の mRNA 発現を β 2-microglobulin を inner control とする RT-PCR 法にて測定した。また子宮頸部浸潤癌患者79例, 微小浸潤癌患者7例, 上皮内癌患者21例および正常婦人32例の血清 TK 活性値を radioenzymatic assay 法にて測定した。すべての検体はインフォームドコンセントを得た後採取した。【成績】TKmRNA 発現は, 正常子宮頸部に比較して子宮頸部浸潤癌で有意に高値であった ($p < 0.05$)。TKmRNA 発現は, TSmRNA 発現と有意に相関したが ($p < 0.0001$), TPmRNA 発現との間に相関を認めなかった。血清 TK 活性値は, 正常婦人および上皮内癌患者に比較して浸潤癌患者で有意に高かった ($p < 0.01$ および $p < 0.05$)。全浸潤癌患者79例中46例 (58%) に高血清 TK 活性値 (> 5 U/L) を認めた。浸潤癌患者において血清 TK 活性値は, TKmRNA 発現と有意に相関したが ($p < 0.05$), 臨床病理因子 (患者年齢, 臨床進行期, 組織型, 血清 SCC 値および血清 CEA 値) と相関を認めなかった。高血清 TK 値患者は, 低血清 TK 活性値患者に比較して有意に生存期間が短く ($p < 0.05$), 多変量解析において臨床進行期, 組織型とともに独立した予後因子であった ($p < 0.05$)。【結論】子宮頸癌において TK は重要な役割をはたしており, 血清 TK 活性値は子宮頸癌患者の予後予知に有用である可能性が示された。

P-3 SCC 抗原-1による NK 細胞化学遊走性阻止

山口大
住浪義則, 平川 宏, 縄田修吾, 沼 文隆, 加藤 紘

【目的】SCC 抗原 (SCCAg) は種々のアポトーシス刺激を減弱するが, ヌードマウスの皮下に扁平上皮癌細胞を埋め込んで作成した腫瘍では, SCCAg の発現量に依存して単核球浸潤が減少することから, SCCAg は細胞外に分泌され免疫担当細胞の浸潤を制御している可能性が考えられる。そこで今回はケモカインである MCP-1 を用い NK 細胞の化学遊走性に対する SCCAg-1 の効果を検討した。【方法】インフォームドコンセントを得た健康人から negative selection 法で NK 細胞を回収し, 5×10^5 個を chemotaxel chamber (upper chamber) に入れた。一方 SCC Ag-1 cDNA を遺伝子導入した K562-SCC 細胞または control vector のみを入れた K562-NEO 細胞の培養上清を段階希釈し, MCP-1 (50ng/ml) 及び IL-2 (500U/ml) と共に lower chamber に入れた。5%CO₂ incubator (37度) 内で3時間静置後, 3mm pore の膜内に入り込んでいる NK 細胞の数を10視野数えた。SCC Ag-1 の GST fusion form である GST-SCCA1 及びその活性部位の Ala または Phe に変異を入れたもの (AlaP14Arg: GST-SCCA1-A341R, PheP3Ala: GST-SCCA1-F352A) を lower chamber に入れて同様の実験を行った。【成績】SCC Ag-1 産生細胞から分泌された SCC Ag-1 は濃度依存的に NK 細胞の化学遊走性を抑制した。この作用は SCC Ag-1 の活性部位変異体では減弱あるいは消失した。【結論】SCC Ag-1 は MCP-1 により誘導された NK 細胞の化学遊走性を抑制する。従って SCC Ag-1 の存在は腫瘍細胞において細胞内のアポトーシスを抑制するだけでなく, 細胞外において NK 細胞の腫瘍への浸潤を抑制することにより腫瘍増殖を増強させる可能性が示唆された。