

6-15 婦人科癌における Ras/ER α /MDM2経路を標的にした癌治療法開発の試み

九州大生医研

須賀 新, 加藤聖子, 山吉麻子, 上木原哲也, 一戸晶元, 有馬隆博, 和氣徳夫

【目的】Rasを介する造腫瘍能獲得機構には, ER α /MDM2/p53シグナル伝達が関与する。そこで, 子宮体癌, 卵巣癌細胞株を用いて, Ras/ER α /MDM2経路を制御する手段を開発することにより, 婦人科癌における分子標的治療への応用を試みた。【方法】1) 子宮体癌細胞株 (Hec6, HHUA), 卵巣癌細胞株 (KK, PA-1, KF, SKOV, MCAS, KM) を用いた。2) 各癌細胞株の ER α , mdm2の発現を Western blot 法で解析した。3) ER α 機能を MEK 阻害剤, 抗エストロゲン剤で抑制し, 増殖能, mdm2発現量の変化について検討した。4) MDM2siRNA を作成, 添加し, 増殖能や mdm2の発現の変化について検討した。【成績】1) 全細胞株に MDM2, ER α の発現を認めた。2) 正常子宮内膜細胞, 不死化卵巣上皮細胞と比べ, 8株中4株に有意な MDM2の発現増加を認めた。3) MDM2過剰発現株は, MEK 阻害剤, 抗エストロゲン剤同時投与により, 全株で MDM2発現が減少し, 細胞増殖能が抑制された。そのうち3株で細胞老化の誘導を認めた。4) 変異型 p53を保有する細胞株では, NF κ B 機能の抑制に伴う細胞増殖抑制を認めた。5) MDM2siRNA 投与により, MDM2発現を抑制したところ, 正常子宮内膜に比較し, MDM2過剰発現癌細胞株全てで, 著明な細胞増殖抑制が認められた。【結論】1) MDM2を過剰発現する子宮体癌・卵巣癌細胞において MEK 阻害剤・抗エストロゲン剤の同時投与は, MDM2発現ならびに細胞増殖能を抑制し, 細胞老化を誘導した。2) siRNA による MDM2の発現抑制は, 癌細胞の増殖能を抑制した。3) Ras/ER/MDM2シグナル伝達の制御は, ヒト癌細胞増殖を抑制し, 癌の分子標的療法への応用の可能性が示唆された。

4 一般演題
月 12
日
月

6-16 子宮内膜症腹腔マクロファージの抗原提示能と活性化に関する検討—主要組織適合性抗原と補助シグナル分子群の発現について—

高知大

楠目智章, 泉谷知明, 益本貴之, 前田長正, 深谷孝夫

【目的】子宮内膜症の病因に腹腔マクロファージ (pM ϕ) の関与が注目されている。今回, pM ϕ 機能で最も重要な抗原提示能に関わる主要組織適合性抗原 (HLA) とその補助シグナル分子群の発現を測定し, 内膜症婦人の pM ϕ 機能を評価した。【方法】腹腔鏡下に診断した内膜症 (E) 群45例, 非内膜症 (非 E) 群63例を対象とした。同意のもとに得た末梢血と腹水を用い, フローサイトメトリーにて単球と pM ϕ 上の HLA-ABC・HLA-DR と, その補助シグナル分子群である ICAM-1・CD40・CD58・CD80・CD86, 食食に関わる CD11b・CD14の発現を測定した。また HLA と補助シグナル分子群の発現量の関連性を検討し, 抗原提示過程における免疫シナプス形成を評価した。【成績】pM ϕ の中で, その活性化を示す HLA-DR⁺pM ϕ の比率は E 群で有意に低下していた (非 E 群; 90.4 $\pm$ 14.7%, E 群; 83.7 $\pm$ 14.2%)。また E 群の pM ϕ 上の HLA 分子の発現量 (HLA-ABC; 100.5 $\pm$ 35.8, HLA-DR; 24.6 $\pm$ 14.9) も非 E 群 (HLA-ABC; 132.9 $\pm$ 37.3, HLA-DR; 30.7 $\pm$ 18.4) に比較し有意に低下していた。E 群では pM ϕ 上の HLA と補助シグナル分子群の発現量間に有意の正相関を認めたが, 非 E 群では HLA と ICAM-1 の間のみであった。【結論】E 群における各分子間の正相関は pM ϕ の抗原処理にともなう免疫シナプスの形成を示唆している。しかし HLA 分子の発現低下は, リガンド結合能の脆弱性と抗原提示能の低下を示唆し, この pM ϕ の異物処理過程における抗原提示能低下により内膜症細胞処理能の低下をきたし内膜症発症に関与していると考えられる。

6-17 子宮腺筋症の病態に関わる NK レセプターと腹腔マクロファージの免疫学的検討

高知大

前田長正, 泉谷知明, 楠目智章, 益本貴之, 深谷孝夫

【目的】子宮内膜症 (E) と子宮腺筋症 (Ad) は発生機序の異なる疾患と考えられている。われわれは, E 群における NK と腹腔マクロファージ (pM ϕ) の機能低下を報告してきた。今回, Ad 群の免疫学的性状について E 群, 非内膜症対照 (C) 群と比較検討した。【方法】Ad 群15例, E 群115例, C 群120例を対象とした。Ad 群は摘出子宮より組織学的に診断した。同意のもとに末梢血と腹腔鏡下に得た腹水を用い, フローサイトメトリーにて末梢血・腹腔内 NK 上の抑制性レセプター (CD158a) と, pM ϕ 上の抗原提示に関わる HLA 分子発現を測定した。【成績】末梢血 NK 中の CD158a⁺NK 率 (%) は Ad 群 (17.1 $\pm$ 10.0) と E 群 (17.2 $\pm$ 9.1) で, C 群 (12.0 $\pm$ 7.7) に比較し有意に増加していた。特に Ad 群では末梢血の CD158a⁺NK 数が E 群より有意に増加していた。E 群では腹腔内 CD158a⁺NK 率 (%) も有意に高値 (17.3 $\pm$ 7.3) を示したが, Ad 群 (13.4 $\pm$ 5.6) は C 群 (12.7 $\pm$ 8.1) と同程度であった。E 群の pM ϕ 上の HLA 発現 (ABC; 100.5 $\pm$ 35.8, DR; 24.6 $\pm$ 14.9) は低値を示したが, Ad 群の HLA 発現 (ABC; 147.1 $\pm$ 40.6, DR; 29.1 $\pm$ 14.2) は C 群と同程度に保たれていた。【結論】E 群における CD158a⁺NK 増加と HLA 発現低下は, 内膜症細胞に対する細胞障害能と処理能の低下を示唆する。Ad 群でも末梢血中 CD158a⁺NK は E 群以上に増加し細胞障害能の低下が示唆されるが, 腹腔内の CD158a⁺NK 率と HLA 発現は C 群と同等であり, 腹腔内環境は保たれていると考えられる。子宮内膜症とは発生機序が異なるとされる子宮腺筋症は, 免疫学的な観点からも異なる病態と考えられた。