

P2-13 早期子宮頸癌における血管新生因子の再検討

東邦大

長嶋武雄, 寺内文敏, 江澤正浩, 小野寺高幹, 岩城知子, 小林由香利, 清木孝之, 森竹哲也, 山本泰弘, 豊岡理恵子, 川村 良, 小倉久男

【目的】近年、様々な血管新生因子が注目され、その評価がなされている。VEGF (vascular endothelial growth factor) もその一つである。今回我々は、その中で VEGF-C を使用し、上皮内癌 (carcinoma in situ; CIS), 微小浸潤癌 (microinvasive carcinoma; MIC) における初期腫瘍と、血管新生因子のひとつである第 8 因子との発現の関連について検討した。【方法】当院にて、最近 3 年間で扁平上皮癌と診断された CIS 16 例, MIC (I,1) 4 例。各々の症例で代表切片を選択し、新たに組織切片を作成。次に、第 8 因子関連抗原の免疫染色を行い、血管内皮を染色して微小血管を同定し、200 倍一視野あたりの微小血管数をカウントし、微小血管密度 (Microvessel density; MVD) を算出。一視野あたりの微小血管数が最も多いものをその症例の MVD とした。また、同じ切片を VEGF-C 抗体 (Polyclonal Rabbit anti-VEGF-C, Z-CVC7, Zymed's) で免疫染色し腫瘍部の染色強度を三段階に分けて (none, weak, strong) 検討。これらを用いて、定めた視野に存在する腫瘍細胞における第 8 因子と VEGF-C で染色されていた血管内皮細胞との比較を行った。【成績】腫瘍部近傍間質における血管内皮での第 8 因子と VEGF-C の染色部位の一致は 20% (4/20) であった。また、腫瘍部の染色強度に関して、上皮内癌及び微小浸潤癌について今回の症例では、優位な差は認められなかった。【結論】CIN と CIS の間に、明らかに染色発現強度の差があるものもある。今回の検討で、CIS と MIC での染色強度の差に関しては、まだ未知数で症例を重ねる必要がある。この段階での腫瘍部近傍間質での血管新生因子は、発現強度に明らかな差を見ないものと考えられる。

★P2-14 子宮頸部病変の進行に伴うサイトカイン分泌パターンの変化金沢大保健学科¹, 同産婦人科²笹川寿之¹, 山田里佳², 井上正樹²

【目的】子宮頸癌はヒトパピローマウイルス (HPV) によって誘発されるが、宿主免疫によって HPV 感染のほとんどは初期段階で排除される。子宮頸部の cytokine 分泌パターンを解析し、HPV に対する免疫応答と病変の関係を推定する。【方法】インフォームド・コンセントを得た子宮頸部細胞診正常 120 名, 異常 91 名から、子宮頸部擦過細胞と粘液を採取し、細胞診断, HPV-DNA 検査, 粘液中の cytokine 量測定を行った。HPV-DNA 検査は PCR 法・DNA-chip 法, cytokine 測定は ELISA 法を用いた。【成績】抗 HPV 免疫を促進する Type1 helper T cell (Th1) 関連 cytokine である INF- γ , TNF- α と免疫抑制する Type2-helper T cell (Th2) cytokine の IL-6, IL-10 の分泌パターンを検討した。正常に比べ、IL-10 は軽度異形成で、TNF- α は中高度異形成で分泌亢進していた。Th1, Th2 それぞれの cytokine 分泌量は、HPV 陽性正常、軽度異形成の症例で逆相関していたが、中高度異形成ではそのような逆相関関係は認めなかった。14 例について 6 カ月間追跡したところ、頸部病変持続群では IL-10 は期間中常に発現していたが、病変消失群では IL-10 はほとんど分泌されなかった。TNF- α は病変存在時に陽性で病変消失後に陰性となった。【結論】IL-10 の分泌亢進によって HPV に対する免疫が抑制され持続感染化し、TNF- α や INF- γ などの分泌亢進に関連して HPV は排除される可能性がある。初期病変では免疫学的に Th1, Th2 はバランス調整されているが、中高度異形成以上の病変ではそのような調節機構は作動しない。進行病変では免疫調節機構が破壊されている可能性が示唆された。

P2-15 子宮頸癌細胞における血管新生因子の遺伝子発現と浸潤動態

大阪医大

神田宏治, 植田政嗣, 寺井義人, 金村昌徳, 竹原幹雄, 二口光里, 山口裕之, 西山浩司, 安田勝行, 植木 實

【目的】癌の発育・進展には腫瘍血管新生が重要な役割を果たしている。今回、子宮頸癌培養細胞と正常頸部組織における種々の血管新生因子および浸潤形質規定因子の遺伝子発現を定量的に解析し両者を比較検討した。【方法】血管新生因子として vascular endothelial growth factor (VEGF) -A (VEGF121, 165, 189), B, C, D, thymidine phosphorylase (TP), basic fibroblast growth factor (bFGF), 浸潤形質規定因子として matrix metalloproteinase (MMP) -2, urokinase type plasminogen activator (uPA) に着目し、頸癌 12 株および正常頸部組織 12 検体におけるこれらの遺伝子発現を Real-Time PCR 法 (Roche, LightCycler) により測定した。また、頸癌細胞の in vitro 浸潤能を haptoinvasion assay で、VEGF-C, MMP-2 蛋白発現を ELISA で測定した。【成績】癌細胞では正常組織に比較して VEGF-A (VEGF121, 165, 189) 遺伝子発現が有意に高かった ($p < 0.01$)。癌細胞では VEGF-A と uPA, VEGF-C と MMP-2 遺伝子発現が相関した ($p < 0.05$)。また VEGF-C および MMP-2 遺伝子・蛋白発現は in vitro 浸潤能と相関した ($p < 0.05$)。【結論】頸癌の発育には VEGF-A, 浸潤・転移には VEGF-C と MMP-2 が密接に関連することが示唆された。