

P1-220 子宮体癌の増殖機構におけるエストロゲンの関与順天堂大¹, 九州大生体防御医学研究所²須賀 新¹, 加藤聖子², 宮国泰香¹, 山田由季¹, 卜部麻子¹, 加塚有紀¹, 金田容秀¹, 宮井健太郎¹, 寺尾泰久¹, 荻島大貴¹, 木下勝之¹, 和氣徳夫²

【目的】子宮体癌の増殖にはエストロゲン (E2) が関与することが知られているが, 最近 E2 の細胞増殖抑制効果も報告されている. E2 には genomic の他に non-genomic の作用もある. そこで, 子宮体癌細胞に対するこれらの E2 の効果を検討した. 【方法】1) 子宮体癌細胞株 HHUA にヒトエストロゲンレセプター (ER α) を形質導入し, ER α を過剰発現させ増殖能を解析した. 2) ER 応答配列を含む luciferase vector を用いて, luciferase assay を行い, E2, MEK 阻害剤, 抗エストロゲン剤 (ICI182, 780) 添加後の ER 機能を解析した. 3) 各薬剤添加時の ER α , MDM2, p53, p21, pRb の発現を Western blot で解析し, 無添加時と比較した. 【成績】1) 10% 血清下で ER α を過剰発現させると, mock 細胞に比べ細胞増殖は促進された. この効果は MEK 阻害剤で抑制された. 2) 1 μ M MEK 阻害剤は E2 添加 48 時間後の ER 転写能を抑制した. この効果は 10⁻⁷M ICI の効果と同等であり, 両者の併用により抑制効果は増強された. 3) 細胞増殖も MEK 阻害剤により抑制され, ICI との併用で効果は増強された. 4) MEK 阻害剤, MEK 阻害剤と ICI 併用により MDM2 の発現は減少し, p53, p21, 脱リン酸化型 pRb の発現は増加した. 5) E2 添加 15 分後では ICI 投与時 p21, 脱リン酸化型 pRb の発現は増加したが MDM2 には有意な変化はなかった. MEK 阻害剤投与では p21 のみ変化した. 【結論】1) ER α の過剰発現は HHUA の細胞増殖を促進させた. 2) ER α の genomic な作用には MAPK, ER α , MDM2/p53/p21 の経路が関与するが, non-genomic な作用には別の機構が存在することが示唆された.

P1-221 Shedding 機構により分泌される RCAS1 の細胞内シグナル伝達機構および腫瘍増殖能亢進に関する解析九州大¹, 福岡大², 九州大生医研・ゲノム創薬³園田顕三¹, 宮本新吾², 八木裕史¹, 四元房典², 平川俊夫¹, 和氣徳夫³

【目的】子宮癌の予後因子である RCAS1 は分泌型タンパクであり, リンパ球アポトーシスを含めた腫瘍周囲間質反応の質的変化を誘導し, 臨床的に腫瘍径や浸潤と相関を有する. RCAS1 の分泌機構と細胞増殖を亢進させる機構を明らかにすることを目的として本研究を行った. 【方法】RCAS1 を発現する SiSo 細胞を phorbol ester である TPA 処理を行い, RCAS1 分泌機構および細胞内シグナル伝達機構の解析を行った. 細胞表面の RCAS1 発現変化は細胞染色後の flow cytometry で, シグナル伝達機構は western blot 法で解析を行った. RCAS1 発現と細胞増殖との関連については, RCAS1 を発現せず in vivo 腫瘍形成能を有しない COS-7 細胞に RCAS1 遺伝子を導入して樹立した RT 細胞と, RCAS1 を発現する SiSo および HOUA 細胞に RCAS1 特異的 siRNA を導入して樹立した細胞を用いて, ノードマウスでの in vivo 腫瘍形成能の検討を行った. 【成績】SiSo 細胞を TPA 処理することで RCAS1 発現減弱が認められたが, protease 阻害剤である GM6001 を添加することによって RCAS1 発現減弱が抑制されることから RCAS1 が shedding 機構により分泌されることが示された. この際, PKC- δ および ERK のリン酸化亢進が認められた. また, in vivo 腫瘍形成試験では, RT 細胞が腫瘍を形成し, western blot 法で ERK リン酸化および VEGF の発現亢進が確認された. 他方, SiSo および HOUA 細胞に siRNA を導入した細胞では腫瘍形成能が抑制されていた. 【結論】RCAS1 は shedding 機構により分泌され, 腫瘍増殖能を亢進させることから, 癌治療における新たな標的となり得ることが示された.

P1-222 大量性器出血にて発症し心膜浸潤から心タンポナーデに至った多発性血管肉腫の1例聖隷浜松病院¹, 聖隷浜松病院緩和医療科²安達 博¹, 中山 理¹, 塩島 聡¹, 中野紀子¹, 斉木美恵¹, 神農 隆¹, 尾崎智哉¹, 渋谷伸一¹, 鳥居裕一¹, 青木 茂²

悪性軟部腫瘍である血管肉腫は, 早期に転移を来しきわめて予後不良である. 今回, 大量性器出血にて発症, 化学療法を施行したが最終的に心膜腫瘍の出血から心タンポナーデを来した多発性血管肉腫の1症例を経験したので報告する. 症例は23歳, 0妊0経産の未婚女性. 乳腺腫瘍および左眼窩腫瘍に対して当院にて精査通院中, 突発的な大量性器出血を来し緊急入院となった. 両腫瘍共に血管腫が疑われており手術も予定されていたが, 子宮内膜血管腫の存在を想定し輸血および子宮動脈塞栓術を施行し出血をコントロールした後, 予定手術による摘出標本の病理診断をまわって治療方針を決定する事とした. 眼窩腫瘍は術中大量出血を来し一部の摘出に留まったが乳腺腫瘍は摘出可能. 病理診断は血管肉腫であり全身検索を行ったところ, 脾臓, 肝臓, 骨, 皮下および子宮に軟部腫瘍を認めたため多発性血管肉腫と考えられた. 再度, 大量性器出血を繰り返し子宮摘出も考慮したが眼窩腫瘍の手術同様, 手術自体の致死出血のリスクが否定できないため永久塞栓物質による子宮動脈塞栓術を再施行. 出血のコントロールが可能となった後, 全身治療として血管新生を抑制すべく抗癌剤 (パクリタキセル) および GnRH アナログ (酢酸リユープロレリン) の投与を開始. 1コース後, 眼窩腫瘍が原因と考えられる大量鼻出血を来したため眼動脈を含めた栄養血管の塞栓術を施行し止血し得た. 2コース中, 心膜腫瘍の出血による心タンポナーデを来し緊急開胸心膜切開術施行. 術後 CT にて肝転移巣の急速な増大を認めた. 発症より約4か月, 心タンポナーデによる肺鬱血および肝腫瘍破裂による出血性ショックにて永眠された.