

★P1-1 プロテアソーム阻害剤による HPV 陽性子宮頸癌に対する分子標的治療を目指した基礎的検討

東京大

長阪一憲, 中川俊介, 瀧澤 慎, 松本陽子, 鶴賀哲史, 曾根献文, 八杉利治, 矢野 哲, 武谷雄二

【目的】子宮頸癌の発癌過程では, high risk HPV E6 癌蛋白 (以下 E6) による, 細胞周期制御を行なう p53 や, 細胞極性決定, 増殖制御能を持つ hScrib, hDlg などの癌抑制蛋白の分解が重要である. これらの癌抑制蛋白は, E6 存在下ではプロテアソームで分解を受ける. 近年, 子宮頸癌に対する分子標的治療として, E6 をノックダウンすることが注目されているが, 我々は, E6 による癌抑制蛋白分解メカニズムを担うプロテアソームに着目し, その阻害を目指した分子標的治療の可能性を検討した. 【方法】プロテアソーム阻害剤 (MG132) の HPV 陽性 (CaSki, HeLa) および陰性子宮頸癌細胞株 (C33a) における抗腫瘍効果について検討した. p53, hScrib, hDlg 蛋白量の発現変化は蛍光免疫染色法, Western blot 法にて評価し, アポトーシス誘導能は, フローサイトメーター, アネキシン法, TUNEL 法にて検討した. また, in vivo における MG132 の抗腫瘍効果は, BALB/c SCID マウス皮下移植法による HPV 陽性および陰性の子宮頸癌担癌マウスを作成し, 解析を行った. 【成績】HPV 陽性細胞株では, MG132 添加時間および濃度依存的に p53, hScrib, hDlg の蛋白発現量の回復が認められ, アポトーシスが誘導された. 一方, HPV 陰性細胞株では, 癌抑制蛋白の発現変化は認められず, アポトーシスは誘導されなかった. また, HPV 陽性子宮頸癌担癌マウスでのみ, MG132 の腹腔内投与 (1.0mg/kg/dose, 1.5mg/kg/dose) による腫瘍サイズの縮小が癌抑制蛋白の回復とともに認められた. 【結論】プロテアソーム阻害剤を用いた分子標的治療が抗腫瘍効果を持つことが示され, 今後の臨床応用への可能性を持つことが明らかになった.

★P1-2 CIN2 の予後の推定—HPV genome の integration, HPV type, p16^{INK4a} 過剰発現からの検討—

山梨大

大森真紀子, 端 晶彦, 奈良政敏, 平田修司, 星 和彦

【目的】Cervical intraepithelial neoplasia (CIN2) は海外では積極的に治療が行われているが, 消退例も多いことからわが国では治療の必要性については議論が多い. 早期に予後を推定することができれば治療方針の決定, follow up の短縮にきわめて有用である. われわれは HPV genome の integration の有無, HPV type, p16^{INK4a} 過剰発現の有無から CIN2 の予後を検討した. 【方法】対象は定期的に follow up を行うことができた CIN2 59 例 (消退群 32 例, 持続群 14 例, 進展群 13 例) で, 初回診断時の生検組織と CIN3 への進展のため手術を行った 13 例の手術検体を用いた. 高感度 high-risk HPV-in situ hybridization 法により核内 HPV signal の発現とその type, PCR 法により HPV の typing, 免疫染色法により p16^{INK4a} の過剰発現の有無を調べ検討した. 全例でインフォームドコンセントを得た. 【成績】進展群では消退群に比べ初回診断時の生検組織において HPV signal 数, punctate signal の発現率, p16^{INK4a} の過剰発現が有意に高度であった ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$). p16^{INK4a} の発現が高度であった症例では全例, また中等度以上でかつ punctate signal が検出された症例では 91% が CIN3 へ進展した ($p < 0.001$). HPV type については各群間で差はなかったが, 58 型が検出された 6 例中 5 例では p16^{INK4a} の発現が弱く, 進展もみられなかった. 進展の前後で HPV signal, HPV type, p16^{INK4a} の発現強度に差はみられなかった. 【結論】CIN2 の進展例では進展前の早い段階より high-risk HPV の integration が認められ, p16^{INK4a} の発現が高度であったことから, これらの biomarker により CIN2 の予後の推定は可能であると考えられた.

★P1-3 子宮体癌における妊孕性温存高用量 MPA 療法の予後解析

慶應大

進 伸幸, 市川義一, 末盛友浩, 東口敦司, 野村弘行, 平沢 晃, 玉田 裕, 阪埜浩司, 鈴木 淳, 塚崎克己, 青木大輔, 吉村泰典

【目的】子宮体癌の MPA (medroxyprogesterone acetate) 療法の治療成績と再発因子を明らかにする. 【方法】1998 年以後, 妊孕性温存を希望し, Ia 期以下と推定され内膜全面搔爬にて診断した類内膜癌 G1 36 例, 異型内膜増殖症 (AEH) 28 例を MPA 治療対象とした. MPA (600mg/d) を 4 ヶ月以上投与し, 内膜組織診にて 2 ヶ月間病変消失の確認後, 再全面搔爬にて残存なき事を確認して寛解と判定した. 倫理委員会承認のもと患者の同意を得て 2 色 FISH 法にて 1p, 17p のゲノム異常も検索した. 寛解後, 既婚者には排卵誘発を, 未婚者には Holmstrom 療法を施行し, 3 ヶ月ごとに内膜組織診を行い, AEH 以上の再発に関わる因子を多変量解析 (Cox 比例ハザードモデル) にて検討した. 【成績】非奏効例は G1 の 2 例のみ (血栓症発症と TCR にて筋層浸潤を確認して中止) で, 寛解率は G1 94.4%, AEH100% であったが, 1 年以上の経過観察 51 例における再発率はそれぞれ 65.5%, 69.6% であった. 年齢, BMI, 月経不整, 近親 2 度以内の HNPCC 関連癌 (大腸癌, 胃癌など) 家系内集積, FISH 異常, 組織型などの因子のうち, 再発に関わる独立予後因子として月経不整 ($p = 0.055$, HR2.37) と癌集積 ($p = 0.009$, HR3.00) が抽出された. 【結論】MPA 療法の寛解率は高いものの子宮内再発率も高く, 寛解後早期の妊娠を目指す必要がある. また再発危険因子として月経不整と癌家族歴に留意する必要があることが初めて判明したが, この 2 因子は, 若年体癌発症に関わる排卵障害に伴うエストロゲン過剰刺激と DNA ミスマッチ修復機構異常を背景としていと考えられる.