

K1-6 子宮頸部病変に対する液状処理細胞診 (Liquid-based cytology; LBC) の有用性に関する検討

東邦大医療センター大橋病院

田岡英樹, 福田麻実, 山本泰弘, 浅川恭行, 久布白兼行

【目的】わが国では子宮頸部細胞診評価において、ベセスダシステムに則った新日母分類へ改訂することが決定し、同時に液状処理細胞診 (Liquid-based cytology; LBC 法) も導入されつつある。しかし、LBC 法の精度などについてわが国においては一定の見解が得られているとは言い難い。今回直接塗抹法 (従来法) と LBC 法の比較を行い LBC 法の有用性を検討した。【方法】対象は 2007 年 12 月より 2008 年 8 月までに、IRB 承認の手続きにより同意が得られた子宮頸部擦過細胞診を施行する当院受診者とした。標本作成は同一症例について Bloom 型ブラシを用いて細胞採取し従来法を施行後、ブラシに残存する細胞で LBC 法を行うスプリットサンプル法を用いた。両者の標本をベセスダシステムを用いて細胞判定し、判定結果はマッチドペア・盲検試験法にて比較検討した。【成績】1074 症例 1090 検体のマッチドペア検体が得られた。有所見率は従来法が 147 例 (13.61%) であり LBC 法は 182 例 (16.85%) であり、子宮頸部上皮内病変以上の検出率は従来法が 92 例 (8.52%)、LBC 法は 103 例 (9.54%) であった。従来法と LBC 法でベセスダ判定結果の不一致例は 180 ペア (16.67%) であり、180 ペア中 LBC 法の判定が従来法より高度であったのは 106 ペア (9.81%)、従来法の判定が LBC 法の判定より高度であったのは 74 ペア (6.85%) であった。【結論】子宮頸部細胞診断において、LBC 法は従来法と比較して有所見率が上昇するが、上皮内病変以上の検出率はほぼ同等である可能性が示唆された。

K1-7 PIK3CA 遺伝子変異による PI3K (phosphatidylinositol 3'-kinase) 経路活性化は浸潤癌への悪性転化を促進する

東京大

織田克利, 庄司恵子, 中川俊介, 川名 敬, 藤井知行, 矢野 哲, 武谷雄二

【目的】PTEN, K-Ras 変異 (子宮内膜), HER2 過剰発現 (乳腺) は、浸潤癌同様、Early Event として非浸潤性病変 (子宮内膜異型増殖症, 非浸潤性乳管癌) においても高頻度 (それぞれ約 30%, 20%, 40%) に認められる。一方、PIK3CA (PI3K の触媒サブユニット p110 α) 変異は、非浸潤癌では極めてまれで、浸潤癌において PTEN, K-Ras 変異 (子宮体癌) や HER2 過剰発現 (乳癌) と高頻度に共存することが明らかとなった。今回、PIK3CA 変異が、Ras-PI3K 経路の他の遺伝子発現異常と浸潤癌特異的に共存している意義について検討した。【方法】ヒト不死化乳腺細胞株に、変異型 Ras, PTEN shRNA, 変異型 PIK3CA の単独、または複数を導入し、PI3K 経路活性化能を、Akt^{ser473} のリン酸化 (p-Akt) を指標に Western Blotting 法で検討した。浸潤癌の特質の一つである足場非依存性増殖能について、変異型 Ras, 変異型 PIK3CA の単独または両方を導入し、Soft agar assay 法によりコロニー数を比較した。【成績】変異型 Ras 導入や PTEN の発現抑制単独では、p-Akt の上昇はコントロールに比し軽度であったが、変異型 PIK3CA と併せて導入すると、p-Akt は著明に亢進し、Akt の基質である GSK3 β , FoxO1/FoxO3a, S6 等のリン酸化誘導も顕著であった。変異型 K-Ras, 変異型 PIK3CA 単独でのコロニー数は、それぞれ 21 ± 7.4 , 4.0 ± 2.9 であったが、両変異共存株では、 201 ± 42 に増加した。【結論】PIK3CA 変異以外の Ras-PI3K 経路の遺伝子発現異常は、非浸潤癌の腫瘍形成 (Initiation) に強く関与している可能性が高く、PIK3CA 変異は、Late Event として、他の因子との共存により Ras-PI3K 経路をより強く活性化し、浸潤癌への悪性転化 (Progression) を促進していると考えられた。

K1-8 子宮頸癌細胞における低酸素による urokinase-type plasminogen activator receptor (uPAR) の発現と浸潤能の解析

東京医大

西 洋孝, 井坂恵一

【目的】子宮頸癌の悪性度に低酸素が重要な役割を演じていると考えられている。その悪性度の一つの目安となる浸潤能に密接に関わる uPAR に着目し、低酸素誘導転写因子 Hypoxia Inducible Factor (HIF)-1 が子宮頸癌細胞の浸潤能におよぼす影響とそのメカニズムを解析した。【方法】子宮頸癌細胞株 CA・CaSki を低酸素下や HIF-1 α の強制発現下に培養し、その浸潤能を invasion assay にて調べた。子宮頸癌細胞における低酸素や HIF-1 α に対する siRNA による uPAR mRNA およびタンパク発現の変化を、realtime RT-PCR 法やウエスタンブロット法にて解析した。さらに、HIF-1 α の uPAR プロモーター活性への影響をルシフェラーゼアッセイ法を用いて検討した。HIF-1 タンパクの uPAR プロモーターへの結合能は NoShift Transcription Factor Assay キットを用いて検討した。十分なインフォームド・コンセントを得て生検時や手術時に 10 例の正常子宮頸部組織と 30 例の子宮頸癌組織を採取し、それぞれにおける uPAR の mRNA 発現量を realtime RT-PCR 法にて解析した。【成績】子宮頸癌細胞の低酸素暴露や HIF-1 α の強制発現により浸潤能が亢進した。uPAR の発現は低酸素により亢進したが、HIF-1 α siRNA により減弱した。uPAR のプロモーター活性は低酸素暴露や HIF-1 の強制発現によって高められ、HIF-1 タンパクが uPAR プロモーターへ結合することを確認した。子宮頸癌組織における uPAR の mRNA 発現量は正常子宮頸部に比し高値であった。【結論】低酸素暴露により子宮頸癌細胞の浸潤能は亢進され、そのメカニズムに HIF-1 が関わっていることが明らかとなった。低酸素状態が子宮頸癌の悪性度を増す一つの原因が、ここにあるのではないかと考えられた。