

P3-2-4 子宮頸癌において癌細胞と癌関連線維芽細胞はPDGFとHB-EGFを介して相互作用し癌の増殖を促進する

大阪府済生会中津病院¹, 大阪大²

村田卓也¹, 榎本隆之², 吉野 潔², 上田 豊², 木村 正²

【目的】HB-EGFは、EGFRのリガンドの一つであり、種々の癌の増殖や抗癌剤耐性などに関与している。子宮頸癌において、癌関連線維芽細胞で発現しているHB-EGFが、いかに癌細胞の増殖に関与しているのかを明らかにする。【方法】子宮頸癌細胞としてME180もしくはCaSkiを用いた。癌関連線維芽細胞(CCF1-3)は、3名の患者さんからインフォームドコンセントを得て採取した子宮頸癌組織から分離した。癌細胞は、コラーゲンゲル培養を行い、CCFは、液体培地で培養した。両者を共培養し、癌細胞の単独培養の場合と比較した。また、種々の阻害実験を行った。さらに、ME180とCCF不死化細胞からEGFRとPDGFRのドミナントネガティブ株(dn株)を作製し、共培養系において癌細胞の増殖の変化を調べた。【成績】共培養することにより子宮頸癌細胞の増殖が促進される。この促進は、抗HB-EGF中和抗体や、HB-EGF特異的阻害剤であるCRM197、PDGFR阻害剤であるイマチニブやAG1295によって阻害された。一方、ME180培養上清に認められた、CCFにおけるHB-EGF mRNA誘導活性は、AG1295によって阻害され、その活性がPDGF-BBによるもので矛盾ない結果であった。ME180のEGFRdn株は、共培養系で増殖が抑制された。また、CCF不死化細胞のPDGFRdn株を用いた共培養で、ME180の増殖が抑制された。【結論】癌細胞からPDGF-BBが分泌され、CCFのHB-EGFを誘導し、誘導されたHB-EGFが癌細胞の増殖を促進することが明らかとなった。PDGFRとEGFRの両方の情報伝達経路を阻害することが、子宮頸癌の治療に有効である可能性が示唆された。

15
日
一
般
演
題

P3-2-5 子宮頸癌における癌幹細胞の同定と放射線耐性への関与

名古屋大

熊澤詔子, 梅津朋和, 内海 史, 山田英里, 関谷龍一郎, 松村寛子, 堀尾麻衣子, 鈴木史朗, 水野美香, 梶山広明, 柴田清住, 吉川史隆

【目的】癌細胞の中に自己複製能と多分化能を有する少数の癌幹細胞が存在し、この細胞が起源となり癌組織を形成していると考えられている。癌幹細胞は抗癌剤や放射線治療に対し抵抗性を示し、さらにこれらオンコジェニックストレスにより悪性化能を獲得するため、癌治療のターゲットとして注目されている。近年様々な癌種において癌幹細胞の同定の試みの報告がなされているが、子宮頸癌では未だ癌幹細胞に関連する報告はない。今回我々は子宮頸癌において癌幹細胞を同定し、子宮頸癌の治療法の中心となる放射線感受への関与について検討した。【方法】我々は幹細胞の同定法としてHoechst33342を用いたside population (SP)を選択した。子宮頸癌細胞株HeLa cellをfluorescence-activated cell sorting (FACS)を用いてSP細胞とnon-SP (NSP)細胞に分離し、Western blottingにて癌幹細胞関連因子の発現について比較検討した。SP、NSP各細胞群に4Gyの放射線照射を行い、2週間後の形成コロニーの数、サイズを比較検討した。放射線照射後のアポトーシス関連蛋白の発現を比較検討した。【成績】SP細胞では癌幹細胞関連因子(CD133, CXCR4, Oct3/4)の発現がNSP細胞と比較し有意に増加しており癌幹細胞を多く含んだ細胞集団であることが確認された。SP細胞ではNSP細胞と比較し放射線照射後に有意なコロニー数増加と、サイズの増大を認めた。SP細胞において放射線照射によるアポトーシス関連蛋白の発現がNSP細胞に比較して抑制されていた。【結論】子宮頸癌細胞においてSP細胞は癌幹細胞様の特徴を有したうえで、放射線抵抗性を示した。SP細胞をターゲットとした放射線抵抗性子宮頸癌の新規治療法の可能性が示唆された。

P3-2-6 子宮頸部粘膜リンパ球における抑制性T細胞はCINの非退縮例の抽出に有用である

東京大

小島聡子, 川名 敬, 富尾賢介, 山下亜紀, 田口 歩, 織田克利, 藤井知行, 矢野 哲, 上妻志郎, 武谷雄二

【目的】腫瘍免疫に対して抑制性に働くT細胞としてCD4+CD25highFoxp3+T細胞(Treg)もしくはProgrammed cell death-1+(PD1+)T細胞が注目されている。子宮頸部上皮内腫瘍性病変(CIN)の局所粘膜リンパ球におけるTreg細胞、PD1+T細胞がCINの自然退縮に与える影響は不明である。本研究の目的は、子宮頸部の粘膜リンパ球中のTreg細胞、PD1+T細胞とCINの自然退縮の関連性を調べることである。【方法】施設倫理委員会の承認を得て、文書で同意を得たCIN症例を対象とした。一年以上の細胞診正常化を自然退縮とし、自然退縮例17例(退縮群)と追跡期間をマッチさせた非退縮例17例(非退縮群)を抽出した。子宮頸部擦過検体より子宮頸部粘膜リンパ球を分離しCD4+T細胞中のTreg細胞、PD1+T細胞の割合をフローサイトメトリーで測定し、両群でWilcoxon rank sum testを用いて比較した。HPVタイプはPGMY法を用いて決定した。月経周期、喫煙歴との相関についても検討した。【成績】子宮頸部より分離した粘膜リンパ球のうちCD4+細胞に占めるTreg細胞の割合は、退縮群と非退縮群でそれぞれ中央値8.33%(6.87-14.13%), 14.73%(11.1-19.4%)であり、非退縮群で有意に高かった(p<0.01)。PD1+T細胞の占める割合は、退縮群と非退縮群でそれぞれ中央値24.6%(19.2-29.8%), 34.7%(30.0-44.8%)であり、非退縮群で有意に高かった(p<0.005)。HPVタイプ、月経周期、喫煙歴とTreg細胞、PD1+T細胞の割合には相関がなかった。【結論】CIN病変に存在する粘膜リンパ球においてTreg細胞やPD1+T細胞が多い症例ではCINが自然退縮しにくいことが示された。特にPD1+T細胞はCIN非退縮例の抽出マーカーとし有用であると考えられた。