

P1-1-4 悪性腫瘍のリンパ節転移モデルを用いたリンパ節内リンパ管新生の機序の解析

慶應大

森定 徹, 藤井多久磨, 青木大輔, 吉村泰典

【目的】婦人科悪性腫瘍の病期と予後を評価する上で、リンパ節転移は重要な因子である。近年、ヒト乳癌症例において、原発巣からの転移が生じる前に所属リンパ節内でリンパ管新生が起こること、さらにこのリンパ管新生はより下流のリンパ節への転移促進因子であることが報告され、リンパ節内のリンパ管新生はリンパ行性転移の重要な機序の一つであることが示唆されている。本研究ではリンパ節転移モデルを用いて、リンパ節内のリンパ管新生の機序が、既存のリンパ管の増殖によるものか、骨髓由来細胞のリンパ管内皮細胞への分化によるものかについて検討した。【方法】(1) 子宮頸癌細胞株 HeLa 細胞をヌードマウスの腹壁に移植して腫瘍を形成させ、転移が生じる前の腋窩リンパ節を摘出、腫瘍を移植していないマウスのリンパ節をコントロールとして、リンパ節内のリンパ管内皮細胞の増殖能を BrdU 取り込みの測定により評価した。(2) 致死量放射線を照射したヌードマウスに、GFP トランスジェニックマウスの骨髓細胞を移植し骨髓の再構築を行った。このマウスに癌細胞株を移植し、転移の生じる前のリンパ節における骨髓由来の GFP 陽性リンパ管内皮細胞の存在の有無を検討した。【成績】(1) 腫瘍移植マウスのリンパ節内において、BrdU を取り込んだリンパ管内皮細胞を認めた。(2) 骨髓再構築をした腫瘍移植マウスのリンパ節内には、GFP 陽性のリンパ管内皮細胞は認められなかった。【結論】悪性腫瘍のリンパ節転移モデルにおけるリンパ節内のリンパ管新生は、既存のリンパ管内皮細胞の増殖によるものであることが示唆された。このリンパ管内皮細胞の増殖を標的とした治療戦略は、悪性腫瘍のリンパ行性転移を抑制する可能性がある。

P1-1-5 新規血管新生調節因子バゾヒビン-2 を標的とした婦人科がん分子標的治療

自治医大

小柳貴裕, 嵯峨 泰, 高橋詳史, 藤原寛行, 鈴木光明

【目的】新規血管新生調節因子バゾヒビン-2(VASH2)を標的とした婦人科がん分子標的治療の開発を目指し、基礎研究を行った。【方法】1) 12種の卵巣癌および4種の子宮体癌培養細胞株を対象に、VASH2発現を定量的RT-PCR法で検討した。2) VASH2に対するショートヘアピン型 siRNA 発現ベクターを作成し、VASH2を発現する卵巣癌細胞株 SKOV-3、子宮体癌細胞株 HEC50B に遺伝子導入、VASH2発現抑制株を樹立した。VASH2発現抑制株の *in vitro* 細胞増殖およびヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 増殖刺激、*in vivo* 腫瘍増殖および腫瘍血管新生をコントロールと比較した。3) SKOV-3をヌードマウスに皮下移植し、形成された皮下腫瘍に VASH2 を標的とする siRNA (siVASH2) をアテロコラーゲンと混合し局所投与した。動物実験は当施設のガイドラインに従って行った。【成績】1) 卵巣癌株 11 種、子宮体癌株 4 種に VASH2 発現が認められた。2) VASH2 発現抑制株の *in vitro* 細胞増殖はコントロールと差はみられなかったが、HUVEC 増殖刺激、*in vivo* 腫瘍増殖および血管新生はコントロールに比べて抑制された。3) アテロコラーゲン混合 siVASH2 投与群では、コントロールと比較して腫瘍増殖および腫瘍内血管新生が有意に抑制された。【結論】婦人科がんには VASH2 が高頻度に発現しており、VASH2 発現抑制により腫瘍血管新生を阻害し腫瘍増殖を抑制できることが示された。VASH2 を標的とした婦人科がん分子標的治療の可能性が示唆された。

P1-1-6 婦人科癌化学療法が血管内皮機能に及ぼす影響

広島大

大森由里子, 坂下知久, 坂手慎太郎, 平田英司, 工藤美樹

【目的】婦人科癌化学療法中に静脈血栓塞栓症を発症する症例は少なくない。この原因としては、化学療法に伴う脱水、活動性の低下に加え、血管内皮障害もその一因であると考えられる。しかし、化学療法が血管内皮機能に及ぼす影響についての検討は少ない。そこで、婦人科癌化学療法中の血管内皮機能と血管内皮前駆細胞 (以下 EPC) の変化を検討した。【方法】婦人科癌に対して初回化学療法を行った 6 例 (子宮頸癌 2 例, 卵巣癌 2 例, 子宮肉腫 1 例, 腹膜癌 1 例) に対して、インフォームドコンセントを得たうえで、治療前、治療後 2 週間、4 週間に flow-mediated vasodilation (FMD) 測定、およびフローサイトメーター (FACS calibur) を用いて末梢血中 EPC (単核球成分中 CD34+CD133+CD45low) 数を求めた。【成績】FMD (mean±S.D.) は治療前 8.15±2.46, 2 週間 8.21±4.44, 4 週間 6.25±2.71% で、4 週間有意 (P<0.05) に低下していた。EPC 数はそれぞれ、672±519, 566±634, 2281±2769/ml で、4 週目に増加する傾向を認めた。【結論】血管内皮機能は化学療法により低下することが明らかになったが、EPC は低下すること無く増加傾向であった。このことから、癌化学療法は直接的に血管内皮機能障害を及ぼし、代償性に EPC が血管内皮の修復機転として増加している可能性がある。