

## P2-12-2 子宮頸部腺癌におけるタイト結合関連分子の免疫組織化学的検討

札幌医大<sup>1</sup>, 札幌医大第二病理学講座<sup>2</sup>  
秋元太志<sup>1</sup>, 高澤 啓<sup>2</sup>, 村田雅樹<sup>2</sup>, 澤田典均<sup>2</sup>

【目的】 Tight Junction (TJ) は上皮細胞間隙の最頂端側に位置する細胞接着装置のひとつであり, 形態学的には網目状のストランドとして観察される. TJ は Claudin (CL), Occludin, Junctional adhesion molecule (JAM) 等の分子複合体で構成され, 発癌や癌の進展の過程においても, TJ の異常が関与していることが明らかになっている. 子宮頸部腺癌における TJ 関連分子の発現解析を行い, 診断マーカー, 治療標的分子としての有用性を評価する. 【方法】2004年より2012年までの間に当科で切除された, 上皮内腺癌 (AIS) を含む子宮頸部腺癌 52 例, 腺扁平上皮癌 1 例, 上皮内腫瘍を含む扁平上皮癌 15 例及び, 子宮体部類内膜腺癌 12 例の計 80 症例を対象とした. 免疫染色の一次抗体として抗 CL-1 抗体, 抗 CL-4 抗体, 抗 CL-7 抗体, 抗 Occludin 抗体, 抗 JAM-A 抗体を, 二次抗体及び発色は Dako REALTM EnVisionTM Detection System を使用した. 染色の局在, 強度, 陽性率を観察し, 得られた強度と陽性率のスコアの乗算により, 染色スコア (IRS) を算出した. 感度・特異度の評価は ROC curve analysis of SPSS statistics ver.20 により行った. 【成績】正常頸部腺に比して AIS, 粘液性腺癌では CL-1, CL-4, CL-7, JAM-A の発現が増加. 正常頸部腺では TJ 関連蛋白質の多くは TJ 領域に限局するが, AIS, 粘液性腺癌では局在が細胞膜全周性に变化した. CL-1, JAM-A は感度・特異度も高く, AIS, 粘液性腺癌に高発現した. 【結論】 CL-1, JAM-A では, 正常頸部腺と癌の間で発現・局在が変化し, 癌を判別する診断マーカーとなりうることを示唆された. また, 抗 JAM-A 抗体を用いた抗体療法の有用性が報告されており, 抗体療法への応用も期待されるところである.

## P2-12-3 子宮頸癌における transgelin-2 の機能解析

山口大  
矢壁和之, 村上明弘, 西本裕喜, 縄田修吾, 杉野法広

【目的】我々は, ヒト子宮頸癌のプロテオーム解析の結果, 癌で発現が増加している蛋白の1つとして transgelin-2 (TAGLN2) を同定した. 他の癌種においても TAGLN2 は過剰発現することが報告されているが, 子宮頸癌における機能は明らかでない. 今回, 子宮頸癌における TAGLN2 の機能を解析した. 【方法】1) 子宮頸部正常扁平上皮組織, および早期癌組織 (stage I, II), 進行癌組織 (stage III) における TAGLN2 の発現を Western Blotting で検討した. 2) ケラチノサイトとヒト子宮頸癌細胞株 (SKG I, SKG II, SKG IIIa, BOKU, ME-180, SiHa) において TAGLN2 の発現を Western Blotting で確認した結果, 子宮頸癌細胞株でその発現が増加していた. 特に強い発現を示した SKG IIIa に TAGLN2 のアンチセンス cDNA をトランスフェクションし, TAGLN2 の発現を抑制した上で, 2-i) 細胞増殖能, 2-ii) 遊走能, 2-iii) マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の分泌能, 2-iv) スフェロイド形成能を検討した. 【成績】1) TAGLN2 は正常組織では発現を認めないが, 早期癌, 進行癌では発現していた. また, 早期癌と比較し, 進行癌は発現の増加を認めた. 2) コントロールと比較して, TAGLN2 の発現抑制により i) 細胞増殖能は有意に抑制された. ii) 遊走能は有意に抑制された. iii) MMP の分泌は低下した. iv) スフェロイド形成能は有意に増加した. 【結論】 TAGLN2 は正常扁平上皮では発現していないが, 子宮頸癌で発現が認められることより, 新規腫瘍マーカーとして応用が期待できる. また, in vitro 実験で TAGLN2 は癌の増殖・転移に関して促進的に作用することが明らかとなり, TAGLN2 を標的とした新規分子標的治療の開発が期待できる.

## P2-12-4 Tumor-related leukocytosis (TRL) を伴う子宮頸癌は化学療法に抵抗性を示す

大阪大  
河野まひる, 馬淵誠士, 松本有里, 久松武志, 笹野智之, 高橋良子, 黒田浩正, 橋本香映, 磯部 晶, 澤田健二郎, 坂田正博, 木村 正

【目的】腫瘍随伴白血球増多症 (TRL) を伴う子宮頸癌の抗癌剤感受性を臨床的に検討し, そのメカニズムを基礎的に解明した. 【方法】1) 2000年から2011年に当科でプラチナ併用化学療法を行った子宮頸癌 89 例を対象とし, 治療前の白血球数, 好中球数, G-CSF の発現強度 (倫理委員会の承認のもと, 同意を得て採取した子宮頸癌の免疫組織染色による) と予後との関連を検討した. 2) G-CSF 産生子宮頸癌細胞株とコントロール株を作成し, マウス皮下移植モデルを用いて, シスプラチン感受性を比較し, 骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC; CD11b+Gr-1+ cells) の動態をフローサイトメトリーで検討した. 3) G-CSF 産生腫瘍担癌マウスに, 脾臓摘出, または抗 Gr-1 中和抗体投与方法で MDSC 抑制し, 化学療法抵抗性が解除されるか検討した. 【成績】1) TRL (WBC>9,000/ $\mu$ l), 好中球増多 (Neu>6,500/ $\mu$ l), G-CSF 強発現は独立予後因子であった. 治療前白血球数と好中球数, G-CSF 発現強度に正の相関を認めた. 2) G-CSF 産生腫瘍担癌マウスは対照群のマウスに比較し, MDSC の増加 (腫瘍・血液・脾臓・骨髄) と著明な脾腫を認め, 腫瘍の増大が急速で, 化学療法抵抗性であり, 生存期間が短いことが示された. 3) 脾臓摘出, または抗 Gr-1 中和抗体投与方法によって G-CSF 産生腫瘍担癌マウスの MDSC を抑制すると, 腫瘍進展が抑制され, 化学療法抵抗性が解除された. 【結論】 TRL を示す子宮頸癌は化学療法に抵抗性であり, そのメカニズムとして, 腫瘍由来の G-CSF により誘導される MDSC が関与することが示された.