

24OP5-22

当院で経験した異なる臨床経過をとった腎明細胞肉腫の2例

鈴木 孝二¹⁾、米谷 博¹⁾、玉村 宗一¹⁾、西田 公一²⁾、畑 郁江¹⁾、
谷澤 昭彦¹⁾、眞弓 光文¹⁾

福井大学 小児科¹⁾、福井愛育病院 小児科²⁾

腎明細胞肉腫 (CCSK) は、骨、脳、軟部組織への転移を来しやすく、外科的治療、放射線治療に加え、病期にかかわらず同一の多剤併用化学療法が行われている。

(症例1) 4歳男児。2005年11月急性胃腸炎にて近医を受診した際に腹部触診にて左肋骨弓下に腫瘤を指摘された。腹部エコー検査にて左腎下極に直径6cmの腫瘤を認め、紹介入院となった。術前検査では腫瘍は腎臓に局限しており stage 1 と診断した。12月左腎臓摘出術を施行され腫瘍は完全切除された。術中迅速病理診断は Wilms 腫瘍であったため、日本 Wilms 腫瘍グループスタディー RegimenEE-4A で治療を開始した。永久標本では自施設、中央病理診断とも CCSK であり Regimen I に変更した。2006年6月に治療終了し、現在再発なく経過している。

(症例2) 4歳女児。2001年6月に右腎腫瘍 (stage 3) と診断し、右腎・尿管摘出及びリンパ節廓清術を施行した。病理診断は CCSK であり、Regimen I で治療を行った。終了時に腹部大動脈周囲リンパ節への再発を認め、リンパ節廓清術および術後化学療法を施行した後、超大量化学療法及び自家造血幹細胞移植を行なった。治療終了5か月の2002年11月に右下葉及び左上葉に肺転移を認め、右肺部分切除施行し、術後化学療法の後2003年3月に左肺の部分切除を施行した。縦隔、肺野への放射線照射、tandem での自家 PBSCT 併用超大量化学療法を行なったが、2004年2月に腹部大動脈周囲リンパ節に再発を認め、局所放射線照射を追加したが寛解に至らず。家人の希望もあり緩和医療へ切り替え、2005年10月に永眠した。

CCSK は集学的治療の進歩により治療成績は向上している。しかし、いぜん予後不良の進行例もある。今後さらなる治療成績の向上および晩期障害の軽減のために、予後因子の解析やそれに基づいた治療の層別化をはかる必要があると考えられる。今回、我々は異なる経過をとった2症例を提示し文献的考察を加えて報告する。

24OP6-1

肝芽腫で高発現する Polo-like kinase 1 (Plk1) による p53 および p73 の制御機構の解析

小井田 奈美¹⁾、安藤 清宏¹⁾、尾崎 俊文¹⁾、山本 英輝¹⁾、小村 健²⁾、上條 岳彦³⁾、中川原 章³⁾

千葉県がんセンター研究局 生化学研究部 がん遺伝子研究室¹⁾、東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 顎口腔外科学²⁾、千葉県がんセンター研究局 生化学研究部³⁾

[背景] 我々はこれまでに、Polo-like kinase ファミリーに属する Plk1 が肝芽腫を含む様々な腫瘍組織において、非癌部に比べて癌部で高発現していること、ならびに肝芽腫においてはその高発現が予後と強く相関していることを報告した (Yamada et al., Oncogene, 2004)。さらに、Plk1 がリン酸化を介してがん抑制蛋白質である p53 の活性を阻害することを見出した (Ando et al., J. Biol. Chem., 2004)。本研究では、Plk1 が p53 のみならず p53 ファミリーメンバーの一員である p73 の機能を制御することを明らかにしたので報告する。
[結果および考察] シスプラチンによる DNA 損傷に应答したヒト神経芽腫由来 SH-SY5Y 細胞のアポトーシス誘導過程において、p53 および p73 の蛋白質レベルでの安定化に伴う Plk1 の顕著な発現低下が観察された。過剰発現系を用いた免疫沈降実験の結果、Plk1 は p53 のみならず p73 とも安定な複合体を形成することが判明した。欠失変異体を用いた結合実験から、Plk1 は p53 の DNA 結合領域および p73 のアミノ末端領域に直接結合することが認められた。また、ルシフェラーゼレポーターアッセイおよび RT-PCR による解析の結果、Plk1 は p53 および p73 の標的遺伝子である p21, MDM2 および BAX プロモーターに対する転写活性化能を顕著に阻害する機能を持つことが観察された。さらに、アポトーシスアッセイおよびコロニーフォーメーションアッセイの結果、p53 および p73 によるがん細胞のアポトーシス誘導能を Plk1 が阻害することが判明した。従って、今回の実験結果は Plk1 の発現誘導による p53 ファミリー蛋白質の活性阻害が、細胞のがん化を促進する主要な分子機構の一つであることを強く示唆するとともに、細胞のがん化に伴う Plk1 の転写制御機構の解明が今後の重要な検討課題として提起された。