

PI-15

甲状腺未分化癌における hypoxia inducible factor-1 α 発現の検討

山根 徹, 近藤 哲夫, 中澤 匡男, 中村 暢樹, 紐 東峰, 馬 徳敏,
川崎 朋範, 加藤 良平

山梨大学医学部人体病理学講座

腫瘍における hypoxia inducible factor (HIF)-1 α は低酸素に応答して発現し、VEGF などの目的遺伝子の転写を制御し、血管新生を促進することが様々な腫瘍で認められている。しかし、その機能は未だ良く分かっておらず、特に甲状腺腫瘍では報告されていない。我々は、以前から甲状腺癌、特に未分化癌では血管新生が著明に亢進していることを報告してきた。そこで今回は、未分化癌における HIF-1 α の分布を免疫組織学的に検索し、腫瘍内血管の分布と比較検討した。

【材料と方法】 ヒト甲状腺未分化癌 11 症例、ホルマリン固定、パラフィン包埋標本について HIF-1 α 、VEGF、CD34 抗体を用いて免疫染色を行った。更に、培養甲状腺腫瘍細胞を用いて、低酸素刺激による HIF-1 α の発現を検討した。

その結果、ヒト甲状腺未分化癌では腫瘍内の血管増生が強い部分の近傍に HIF-1 抗陽体強性像が多く認められた。腫瘍周囲の甲状腺濾胞上皮にも部分的に発現していた。

培養甲状腺腫瘍細胞では、細胞内で発現した HIF-1 α 蛋白は低酸素刺激により核内へ移行していることがわかった。

以上の HIF-1 α 蛋白発現分布から、腫瘍内の低酸素環境によって蛋白合成が亢進し、HIF-1 α が核内に移行し転写因子として血管新生を増強していることが示唆された。

PI-16

マウス顎下腺導管系における転写因子 CREB の発現

井関 尚一, Keattikunpairoj Sunisa

金沢大学大学院医学系研究科がん医科学専攻組織発達構築学分野

マウス顎下腺の導管系は著しい性差をもち、各種増殖因子の産生で知られる顆粒性導管 (GCT) は雄でのみ発達する。雌マウスや精巣切除マウスへのアンドロゲン投与により、線条部導管細胞が GCT 細胞に分化する。アンドロゲン作用は通常、細胞内受容体が遺伝子の反応部位に結合して転写因子として働くことにより説明されるが、顎下腺導管分化における作用メカニズムは明らかでない。Cyclic AMP response element-binding protein (CREB) は、cAMP/PKA 系のみならず MAPK 系や Ca/Calmodulin 系など、さまざまなシグナル伝達系の下流でリン酸化により活性化して転写因子として働く。マウス顎下腺において CREB とリン酸化 CREB (p-CREB) の発現と局在を、ウェスタンブロット法と免疫組織化学により検討した。CREB の免疫反応は雌で雄より有意に高く、介在部導管と線条部導管の一部の細胞の核に局在し、GCT 細胞には存在しなかった。雄で精巣切除を行うと顎下腺の CREB が増加し、これにテストステロンを連続投与すると減少した。雌にテストステロンを一回投与すると、15 分以内に顎下腺の p-CREB が増加し、6 時間以内に減少した。このとき線条部導管に p-CREB および CREB 免疫陽性の核をもつ細胞が増加し、これらの細胞が GCT 細胞に分化するにつれて免疫反応は消失した。この結果から、アンドロゲンによるマウス顎下腺導管系の分化において、CREB のリン酸化、CREB の増加およびそれに続く消失が見られることがわかった。さらに CREB の上流にある MAPK 系について検討したところ、アンドロゲン投与後にリン酸化 ERK の線条部導管細胞における一過性の増加が検出され、アンドロゲン-受容体系が MAPK 系を介して CREB をリン酸化することにより導管系の分化に関与することが示唆された。