

羊膜上皮細胞由来のエクソソームは子宮細胞に炎症性変化を誘発する

Amnion epithelial cell-derived exosomes induce inflammatory changes in uterine cells.

Hadley EE et al

Am J Obstet Gynecol 219:478. e1-478. e21, 2018

背景 分娩の時期や陣痛開始には胎児の内分泌シグナルが寄与する。酸化ストレスに晒された胎児組織は炎症性メディエーターを放出し、母児の境界で無菌性炎症を誘発する。この炎症性メディエーターは生理活性を持った細胞外小胞であるエクソソームに内包され、胎児から子宮組織へ運搬された後に標的細胞の炎症を増強する。

目的 酸化ストレスが羊膜細胞のエクソソーム産生を誘発し、母児間の傍分泌を仲介することにより分娩の至適時期を示す生物学的シグナルとなるかを検証する。

方法 通常の培養環境および酸化ストレス(副流煙の抽出物)下に羊膜細胞を初代培養し、培養液からエクソソームを分離、定量した。子宮筋層細胞、脱落膜細胞、栄養膜細胞(BeWo細胞)に、上記2条件の羊膜細胞由来エクソソームを加え24時間培養した。エクソソームの細胞内取り込みは蛍光標識と共焦点顕微鏡により確認し、エクソソームが細胞の炎症に与える影響はIL-6, IL-8, IL-1 β , TNF- α , PGE2の産生およびNF κ Bの活性で評価した。また、陣痛発来前後に帝王切開を施行し

た患者の子宮筋を採取し、羊膜細胞由来エクソソームの局在を免疫組織化学染色で確認した。

結果 通常環境および酸化ストレス下で培養された羊膜細胞は、細胞あたり899個および1,211個のエクソソームを放出した。エクソソームが標的細胞内に取り込まれる様子は共焦点顕微鏡で確認された。羊膜細胞由来エクソソームは子宮筋細胞および脱落膜細胞においてIL-6, IL-8, PGE2の産生を増加させたが、BeWo細胞には無効であった。羊膜細胞由来エクソソームは陣痛発来前よりも発来後の子宮筋および脱落膜の細胞で強く染色された。

結論 体外培養下では、羊膜細胞由来エクソソームは母体の子宮細胞の炎症を増強させたが、栄養膜細胞株には無効であった。胎児細胞由来エクソソームは、母体妊娠組織の炎症を増強することにより分娩開始のシグナルとして機能する可能性がある。

(東京医科歯科大学大学院生殖機能協同学 不殿絢子 抄)

子宮頸癌に対する腹式広汎子宮全摘術と低侵襲広汎子宮全摘術

Minimally invasive versus abdominal radical hysterectomy for cervical cancer.

Ramirez PT et al

N Engl J Med 379:1895-1904, 2018

背景 腹腔鏡またはロボット支援下での低侵襲広汎子宮全摘術と腹式広汎子宮全摘術との生存転帰の同等性に関しては、後方視的な研究から限定的なデータが報告されているのみである。

方法 低侵襲広汎子宮全摘術の腹式広汎子宮全摘に対する治療効果の非劣性を検証することを目的として、多施設合同ランダム化比較第Ⅲ相試験を行った。対象は子宮頸癌患者のうち進行期がIA1期(脈管侵襲を伴う症例)、IA2期、IB1期のいずれかであり、かつ組織型が扁平上皮癌、腺癌もしくは腺扁平上皮癌の症例とした。試験への参加は手術経験数と手術動画から手術手技に適格性があると判定された施設に限定し、患者を開腹手術群と低侵襲手術群に無作為に割りつけた。主要評価項目は4.5年時点での無病生存率とし、群間差の95%信頼区間(CI)の下端が-7.2%よりも0に近い場合を非劣性として設定した。

結果 319症例が低侵襲手術群に、312症例が開腹手術群に割りつけられた。低侵襲手術群のうち84.4%が腹腔鏡下手術を、15.6%がロボット支援下手術を受け

ていた。試験参加者の平均年齢は46.0歳、患者の91.9%がIB1期であった。組織型、脈管侵襲、子宮傍組織浸潤、およびリンパ節転移の頻度、腫瘍径、腫瘍のgradeおよび補助化学療法の実施率に関して2群間に差を認めなかった。4.5年無再発生存率は低侵襲群86.0%、開腹手術群96.5%、群間差-10.6%(95%CI:-16.4-4.7)であった。低侵襲手術群は開腹手術群と比較して無病生存率が低く(3年生存率:91.2% vs 97.1%, ハザード比:3.74, 95%CI:1.63-8.58)、年齢、BMI、進行期、脈管侵襲およびリンパ節転移の有無で調整した後も差は有意であった。また、低侵襲手術群は開腹手術群よりも全生存率が低かった(3年生存率:93.8% vs 99.0%, ハザード比:6.00, 95%CI:1.77-20.30)。

結論 本試験では、早期子宮頸癌に対して低侵襲広汎子宮全摘術を受けた患者は、腹式広汎子宮全摘術を受けた患者と比較して無病生存率および全生存率が低かった。

(東京医科歯科大学周産女性診療科 高橋健太 抄)