

子宮内膜病変における PCNA, p53遺伝子産物および c-erbB-2 遺伝子産物の発現に関する免疫組織化学的研究

長崎大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 山辺 徹教授)

宮 崎 正 浩

Immunohistochemical Study of PCNA, p53 Gene Product and c-erbB-2 Gene Product in Endometrial Carcinoma

Masahiro MIYAZAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki
(Director: Prof. Tooru Yamabe)

概要 正常子宮内膜15例, 内膜増殖症20例および子宮体癌49例の生検組織切片を用いて, 免疫組織化学的染色を行い, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), 変異型 p53蛋白および c-erbB-2遺伝子蛋白の発現について検討した。なお組織採取とその後の検査を含めた今回の研究は, ヘルシンキ宣言に基づき, 対象例に事前に十分な説明を行い, インフォームド・コンセントを得たうえで行った。その結果, PCNA は正常内膜, 増殖症および体癌の60%, 75%および65.3%に陽性であり, 陽性細胞の割合が50%以上であった例はそれぞれ6.7%, 0%および24.5%であった。変異型 p53蛋白は正常内膜および内膜増殖症ですべて陰性であったのに対して, 体癌では59.2%であり, 進行例, 低分化例, リンパ節転移例および筋層浸潤の深い例ほど発現率は高かった。c-erbB-2蛋白は, 体癌の22.4%に陽性であり, 筋層浸潤の深い例に発現率の高い傾向が窺われた。以上の成績より, PCNA, 変異型 p53蛋白や c-erbB-2遺伝子蛋白は子宮体癌の主として増殖能に関与していることが示唆され, それらの発現の有無は, 患者の予後を推定するうえでの有用な指標となり得るものと考えられる。

Synopsis I have investigated 84 endometrial specimens (from 15 cases of normal endometrium, 20 cases of hyperplasia and 49 cases of endometrial carcinoma) to determine the relationship between three proteins (proliferating cell nuclear antigen (PCNA), p53 gene product and c-erbB-2 gene product) and endometrial carcinoma by immuno-histochemical staining. In 49 cases of endometrial carcinoma, the positive rates for PCNA, p53 protein (mutant type) and c-erbB-2 protein were 65.3%, 59.2% and 22.4%. I could not find the expression of p53 protein besides endometrial carcinoma. And I could find the expression of c-erbB-2 protein in 11 cases of endometrial carcinoma and 1 case of atypical hyperplasia, but not in normal endometrium. p53 protein was more common in such a case, as with lymphnode metastasis, deep myometrial invasion and undifferentiated adenocarcinoma. c-erbB-2 was also more common in a case with deep myometrial invasion. In conclusion, PCNA, p53 protein and c-erbB-2 protein are related to the proliferation of endometrial carcinoma. So they can be useful factors in making the prognosis.

Key words: Endometrial carcinoma • Endometrial hyperplasia •
Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) • p53 gene product •
c-erbB-2 gene product

緒 言

種々の悪性腫瘍において, 癌抑制遺伝子の一つである p53遺伝子の異常が報告されており, その p53遺伝子の欠失や変異が癌の発生および進展に

密接に関わっていることが論じられている^{1)~3)}。最近では, p53遺伝子の異常によって生じる変異型 p53遺伝子蛋白に対するモノクローナル抗体が開発されたこともあって, 変異型 p53蛋白の発現

と癌における増殖能および予後因子などとの関連性も明らかにされてきている²⁾。一般的には、変異型 p53 蛋白の発現が認められる癌患者の予後は不良とされ、癌組織中における p53 蛋白の発現の有無を検討することは、臨床的にも有意義とされている。しかし婦人科領域では、変異型 p53 遺伝子蛋白の発現に関して、臨床材料を用いて検討した報告はきわめて少ない。

c-erbB-2 は, epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子と高い相同性をもつ遺伝子として単離され, その遺伝子産物は EGFR と同様に増殖因子に対する受容体構造を有しており, 細胞の分化および増殖に関与している⁴⁾⁵⁾。

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) は細胞周期の G1 後期から S 期にかけて細胞核内に出現し, DNA polymerase δ の補助蛋白質として DNA 合成に関与しているが, その発現は細胞増殖の指標となることが指摘されている⁶⁾。

そこで本研究では, 正常子宮内膜, 内膜増殖症を対照として, 子宮体癌における変異型 p53 遺伝子蛋白, c-erbB-2 遺伝子蛋白および PCNA の免疫組織学的発現を検索し, さらに体癌における従来から挙げられてきた臨床病理学的予後因子との関係を検討した。

研究方法

1. 対象

子宮内膜生検を行った 84 例 (1986~1993 年) の 6%ホルマリン固定 (24 時間) パラフィン包埋切片を用いた。なお, 組織採取とその後の検査を含めた今回の研究は, ヘルシンキ宣言 (1992 年)⁷⁾ に基づき対象例に事前に十分な説明を行い, インフォームド・コンセントを得たうえで行った。対象 84 例の組織診断の内訳は正常内膜 15 例 (増殖期内膜 10 例, 分泌期内膜 5 例), 内膜増殖症 20 例 (腺腫性増殖症 6 例, 嚢胞性腺増殖症 6 例, 異型増殖症 8 例) および子宮体癌 49 例 (内膜型腺癌 47 例, 腺扁平上皮癌 2 例) である。なお, これら 84 例の平均年齢は 54.5 歳 (29~65 歳) であった。

内膜型腺癌 47 例の組織学的分化度は, 高分化型 27 例, 中分化型 13 例および低分化型 7 例であり, またこのうち手術を施行した 38 例の術後進行期は

I 期 27 例, II 期 3 例および III 期 8 例である。

2. 免疫組織化学的染色法

各症例のパラフィン包埋ブロックより, 厚さ $3\mu\text{m}$ の連続切片を作成し, 変異型 p53 蛋白, PCNA および c-erbB-2 遺伝子蛋白に対する免疫染色を行った。免疫組織化学染色のための一次抗体としては, それぞれモノクローナル抗体である DO7 (DAKO 社), PC10 (DAKO 社) および ER2 (NOVO 社) を用いた。DO7 と ER2 は 1% BSA (bovine serum albumin) 含 PBS (phosphate buffer saline) で 50 倍に, また PC10 は 100 倍に希釈して使用した。免疫染色はいずれも labeled strepto-avidin biotin (LSAB) 法によって行った。なお, 陰性コントロールに関しては, 正常マウス血清を上記の各 1 次抗体に代用して LSAB 法を行い, 呈色しないことを確認した。また変異型 p53 蛋白, PCNA および c-erbB-2 染色の陽性コントロールとしては, それぞれ大腸高分化型腺癌, 正常大腸粘膜および乳癌の組織切片を用いた。

3. 免疫組織化学的染色の判定

p53 蛋白および PCNA の免疫組織化学染色では, 強拡大 (対物 400 倍) の光顕下で, 腺細胞の核がヘマトキシリンにより黒褐色小顆粒状に呈色される場合を陽性細胞と判定した。PCNA については, さらに内膜腺細胞又は体癌の場合は腺癌細胞を任意に 1,000 個以上数えて, 陽性細胞の割合 (標識率) が 20% 未満を (+), 20~50% を (++) とし, 50% 以上陽性の場合を (+++) と判定した。

p53 蛋白は, 腺上皮あるいは腺癌細胞の細胞核が 1 個でも呈色されていれば陽性と判定した。c-erbB-2 については, 腺細胞の細胞膜あるいは細胞質が褐色に呈色される細胞を陽性とした。

結 果

1. 正常内膜と内膜増殖症における PCNA, p53 蛋白および c-erbB-2 蛋白の発現 (表 1)

1) PCNA

増殖期内膜 (写真 1) では, 増殖後期の 1 例を除いた 9/10 例で, PCNA 標識率が (+) ~ (+++) であったが, 分泌期内膜の 5 例はすべて PCNA 陰性であった。内膜増殖症では, 15/20 例 (75.0%) [腺腫性増殖症 3/6 例, 嚢胞性腺増殖症 4/6 例および

表 1 正常内膜および増殖症における PCNA, p53蛋白および c-erbB-2蛋白の発現

症例数	PCNA				p53蛋白		c-erbB-2蛋白	
	—	+	++	+++	—	+	—	+
増殖期内膜	10	1 (10.0%)	6 (60.0%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)	10 (100%)	0 (0%)	10 (100%)
分泌期内膜	5	5 (100%)	0	0	5 (100%)	0	5 (100%)	0
腺腫性増殖症	6	3 (50.0%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	0	6 (100%)	0	6 (100%)
嚢胞性腺増殖症	6	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	0	6 (100%)	0	6 (100%)
異型増殖症	8	0	6 (75.0%)	2 (25.0%)	0	8 (100%)	7 (87.5%)	1 (12.5%)
合計	35	11	16	7	1	35	0	34

表 2 子宮体癌における PCNA, p53蛋白および c-erbB-2蛋白の発現

症例数	PCNA				p53蛋白		c-erbB-2蛋白	
	—	+	++	+++	—	+	—	+
高分化型腺癌	27	10 (37.0%)	5 (18.5%)	7 (25.9%)	5 (18.5%)	14 (51.9%)	13 (48.1%)	23 (85.2%)
中分化型腺癌	13	4 (31.0%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	6 (46.2%)	5 (38.5%)	8 (61.5%)	9 (69.2%)
低分化型腺癌	7	1 (14.3%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	6 (85.7%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)
腺扁平上皮癌	2	2 (100%)	0	0	0	2 (100%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
合計	49	17	9	11	12	20	29	38

異型増殖症（写真 2）8/8例] に PCNA の発現が認められたが、すべて（+）ないし（++）の標識率であり、（+++）の例は認められなかった。

2) 変異型 p53遺伝子蛋白

p53蛋白は、正常内膜15例および内膜増殖症20例の合計35例すべてが陰性であった。

3) c-erbB-2遺伝子蛋白

c-erbB-2蛋白は異型増殖症の1例にのみ発現していたが、残りの正常内膜および内膜増殖症34例はいずれも陰性であった。

2. 子宮体癌における PCNA, p53蛋白および c-erbB-2蛋白の発現

1) 組織型別発現率（表 2）

(1) PCNA

子宮体癌49例における組織学的分化度別の PCNA 発現率は、高分化型腺癌（写真 3）17/27例（63.0%）、中分化型腺癌9/13例（69.2%）、低分化型腺癌6/7例（85.7%）および腺扁平上皮癌0/2例

であり、体癌全体の発現率は32/49例（65.3%）であった。このうち、標識率が（++）又は（+++）であった割合は、高分化型腺癌12/27例（44.4%）、中分化型腺癌7/13例（53.8%）および低分化型腺癌4/7例（57.1%）であった。

(2) 変異型 p53遺伝子蛋白

変異型 p53蛋白の発現率は高分化型腺癌（写真 4）13/27例（48.1%）、中分化型腺癌8/13例（61.5%）、低分化型腺癌6/7例（85.7%）および腺扁平上皮癌2/2例（100%）であり、全体では29/49例（59.2%）であった。内膜型腺癌に関しては、低分化なものほど p53蛋白の発現率も高まる傾向が認められた。

(3) c-erbB-2遺伝子蛋白

c-erbB-2蛋白の発現率は高分化型腺癌（写真 5）4/27例（14.8%）、中分化型腺癌4/13例（30.8%）、低分化型腺癌2/7例（28.6%）および腺扁平上皮癌1/2例（50.0%）であり、全体では11/49例（22.4%）

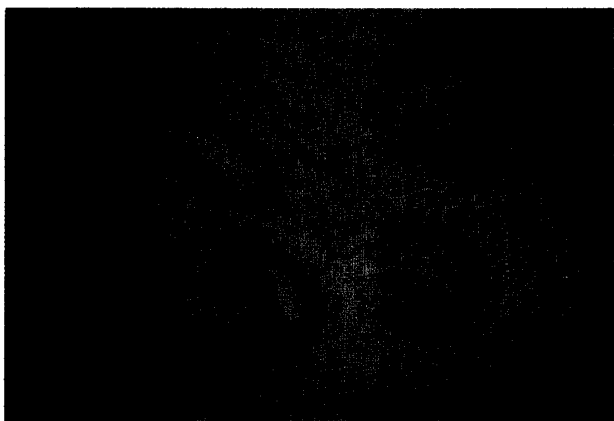


写真1 PCNA免疫組織染色[LSAB法, 増殖期内膜, 標識率(++), ×200]



写真4 p53免疫組織染色[LSAB法, 高分化型腺癌, 判定(+), ×100]

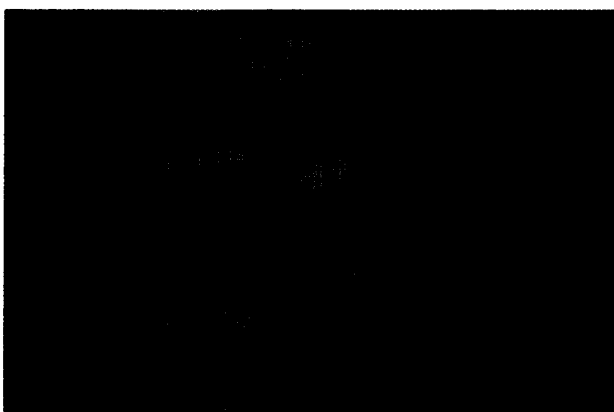


写真2 PCNA免疫組織染色[LSAB法, 異型増殖症, 標識率(+), ×200]



写真5 c-erbB-2免疫組織染色[LSAB法, 高分化型腺癌, 判定(+), ×400]



写真3 PCNA免疫組織染色[LSAB法, 高分化型腺癌, 標識率(+++), ×200]

であった。組織学的分化度とc-erbB-2蛋白の発現との間に一定の関連性は認められなかった。

2) 術後進行期別発現率(表3)

(1) PCNA

手術を施行した体癌38例における進行期別のPCNA発現率はⅠ期15/27例(55.6%), Ⅱ期2/3例(66.7%)およびⅢ期8/8例(100%)であり, 術後進行期の進んだ例ほど発現率も高かったが, 子宮外に病変の蔓延したⅢ期の8例では, 6例が標識率(++)および(+++)であった。

(2) 変異型p53遺伝子蛋白

p53蛋白の発現は, Ⅰ期16/27例(59.3%), Ⅱ期2/3例(66.7%)およびⅢ期7/8例(87.5%)であり, PCNAと同様に, p53蛋白も進行した例ほど発現率も高まる傾向が認められた。

(3) c-erbB-2遺伝子蛋白

c-erbB-2蛋白の術後進行期別発現率は, Ⅰ期

表3 子宮体癌の術後進行期と PCNA, p53蛋白および c-erbB-2蛋白の発現

症例数		PCNA				p53蛋白		c-erbB-2蛋白	
		—	+	++	+++	—	+	—	+
Ia	5	2 (40.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0	3 (60.0%)	2 (40.0%)	5 (100%)	0
Ib	16	7 (43.8%)	3 (18.8%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)	6 (37.5%)	10 (62.5%)	10 (62.5%)	6 (37.5%)
Ic	6	3 (50.0%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	5 (83.3%)	1 (16.7%)
IIa	1	0	1 (100%)	0	0	1 (100%)	0	1 (100%)	0
IIb	2	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	0	2 (100%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)
IIIa	3	0	0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0	3 (100%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)
IIIb	0	0	0	0	0	0	0	0	0
IIIc	5	0	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
合計	38	13	8	9	8	13	25	27	11

表4 子宮体癌のリンパ節転移の有無と PCNA, p53蛋白および c-erbB-2蛋白の発現

症例数		PCNA				p53蛋白		c-erbB-2蛋白	
		—	+	++	+++	—	+	—	+
転移なし	33	13 (39.4%)	6 (18.2%)	7 (21.2%)	7 (21.2%)	12 (36.4%)	21 (63.6%)	23 (69.7%)	10 (30.3%)
転移あり	5	0	2 (40.0%)	2 (40.0%)	1 (20.0%)	1 (20.0%)	4 (80.0%)	4 (80.0%)	1 (20.0%)
合計	38	13	8	9	8	13	25	27	11

表5 子宮体癌の筋層浸潤と PCNA, p53蛋白および c-erbB-2蛋白の発現

症例数		PCNA				p53蛋白		c-erbB-2蛋白	
		—	+	++	+++	—	+	—	+
内膜限局	5	2 (40.0%)	1 (20.0%)	2 (40.0%)	0	3 (60.0%)	2 (40.0%)	5 (100%)	0
筋層1/2≥	19	8 (42.1%)	4 (21.1%)	3 (15.8%)	4 (21.1%)	7 (36.8%)	12 (63.2%)	12 (63.2%)	7 (36.8%)
筋層1/2<	14	3 (21.4%)	3 (21.4%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)	3 (21.4%)	11 (78.6%)	10 (71.4%)	4 (28.6%)
合計	38	13	8	9	8	13	25	27	11

7/27例 (25.9%), II 期1/3例 (33.3%), III 期3/8例 (37.5%) 陽性であった。c-erbB-2蛋白の発現と術後進行期との間には、PCNA や p53蛋白でみられたような明らかな傾向は認められなかった。

3) リンパ節転移の有無と発現率 (表4)

骨盤リンパ節廓清を行った38例のうち5例にリンパ節転移を認めたが、PCNA はこれら5例のすべてに発現していた。これら5例のうち2例は

PCNA の標識率が (+) であったが、残りの3例はすべて (++) ないし (+++) であった。また p53蛋白も5例中4例に発現していたが、c-erbB-2蛋白は5例中1例のみが陽性であった。リンパ節転移陽性例では、PCNA および p53の発現率が高い傾向が窺われた。

4) 筋層浸潤の深達度別発現率 (表5)

子宮筋層浸潤の深達度を内膜限局, 筋層浸潤1/2

以下および1/2を超えた浸潤に分けて PCNA の発現率をみると、それぞれ3/5例(60.0%)、11/19例(57.9%) および11/14例(78.6%)であり、p53蛋白の発現率は、それぞれ2/5例(40.0%)、12/19例(63.2%) および11/14例(78.6%)であった。また c-erbB-2蛋白の発現率については、それぞれ0/5例、7/19例(36.8%) および4/14例(28.6%)であった。筋層浸潤が1/2を超えた例では、PCNA および p53蛋白の発現率が上昇していた。

考 察

PCNA は細胞周期の回転が速い細胞において、G1後期から S 期 (DNA 合成期) にかけて細胞核内に多量に検出され、DNA の合成に重要な役割を果たしていることが判明している⁶⁾⁸⁾。本研究では、正常増殖期内膜で9/10例と最も高い PCNA の発現率が認められたが、PCNA の標識率 (++) は1/10例のみであり、分泌期内膜および内膜増殖症では PCNA の標識率 (++) の例は認められなかった。これに対して、体癌における PCNA の標識率 (++) の発現率は24.5% (12/49例) と比較的高く、しかも術後進行期の進んだ例ほど発現率も高かった。さらにリンパ節転移例および筋層浸潤の深い例でも PCNA (++) ~ (+++) と標識率の高い例の頻度が高かった。また組織学的分化度との関連については、低分化な例ほど標識率 (++) ~ (+++) の割合が増加する傾向がみられた。佐藤は、免疫組織化学的に PCNA の検討を行い、子宮体癌、内膜増殖症および正常子宮内膜の順に陽性細胞の出現率が高かったと、報告している⁹⁾。また、晴山ら¹⁰⁾は体癌における PCNA の発現率は臨床進行期、組織学的分化度および再発の有無との間に有意の相関は認められないものの、生存率曲線の解析 (Kaplan-Mayer 法) では、標識率20%未満の群は20%以上の群よりも有意 ($p < 0.05$) に予後良好であったと報告している。

卵巣の表層上皮性腫瘍での報告^{6)11)~14)}によれば、PCNA の標識率が腫瘍の癌化に伴って増加することなどから、PCNA は腫瘍細胞の増殖能や組織学的悪性度の指標として有用とされている。また内山ら¹⁵⁾によると、子宮頸部の軽度~中等度異形成、上皮内癌および浸潤癌における PCNA の

発現率はそれぞれ39.3%、54.6%および78.0%と病変の進行に伴って高まる傾向があるとされている。

細胞の癌化には、癌遺伝子の活性化とともに癌抑制遺伝子の非活性化も一つの要因となることが指摘されている²⁾³⁾。癌抑制遺伝子の一つである p53遺伝子においては、その変異の結果生じる変異型 p53蛋白は野生型 p53蛋白とは異なった性質、すなわち、半減期の延長および DNA 上の p53 binding site との結合能の低下といった特徴を有するとされている^{16)~18)}。そして野生型 p53蛋白が細胞増殖を抑制するのに対して、変異型 p53蛋白は細胞増殖抑制能を欠くばかりでなく、逆に増殖能を促進すると考えられている¹⁹⁾。この変異型 p53蛋白は代謝半減期が延長していることにより、核内に蓄積して濃度が上昇するため、免疫組織化学的に検出が可能となる²⁰⁾。したがって、核内に蓄積した変異型 p53蛋白は p53遺伝子の変異を反映しているものと考えられる。

子宮体癌における変異型 p53蛋白の発現率については、文献的には13~54%^{9)22)~25)}の範囲で報告されており、本邦でも井上²³⁾は16.5%、佐藤⁹⁾は53.6%と報告している。今回の研究では、59.2% (29/49例) であった。また子宮体癌の中でも進行例、リンパ節転移例、筋層浸潤の深い例および低分化腺癌の例といった悪性度の高い例において、変異型 p53蛋白の陽性率が比較的高い傾向が認められた。一方、正常内膜および内膜増殖症の35例では、変異型 p53蛋白の発現は認められなかった。とくに子宮体癌の前癌病変ないし上皮内癌と考えられている異型増殖症 8 例ではすべて変異型 p53蛋白陰性であった。佐藤は正常内膜15例および増殖症21例のすべてにおいて p53蛋白は認められなかったと、私どもと同様の結果を報告している⁹⁾。したがって、p53蛋白は異型増殖症から内膜型腺癌が発生する過程に直接関与するというよりは、体癌における浸潤や転移などの悪性度との関連性が強いものと考えられる。同様に Jiko²¹⁾も、内膜増殖症11例全例と正常内膜10例中 9 例では p53蛋白の発現は認められなかったとしている。さらに Enomoto²²⁾も PCR-SSCP 法を用いて p53遺伝子

の変異を検討し、異型増殖症の13例では1例のみに p53遺伝子の変異を認めたにすぎず、また体癌では低分化型の発現率(43%)が高～中分化型の発現率(12%)よりも高かったとしている。Bur and Perlman²⁵⁾も免疫組織学的に検討して、その染色パターンは組織学的分化度や進行期に関連し、癌死8例のうち5例および癌の存続又は再発した12例のうち3例に変異型 p53蛋白の強い発現が認められたが、24カ月間再発を認めていない5例ではすべて p53蛋白の強い発現は認められなかったと報告している。一方、Jiko²¹⁾は体癌33例について検討し、変異型 p53蛋白の陽性率と臨床進行期および筋層浸潤の深さの間には明らかな関連性はみられなかったとしている。

卵巣癌についての報告もみられ、片岡ら²⁶⁾は7,12 dimethylbenz(a) anthracene 誘発モデルにおいて、腺癌の36.7%(11/30匹)に変異型 p53蛋白が陽性であったとしている。

今回の子宮内膜における c-erbB-2遺伝子蛋白の局在は、主として内膜腺上皮および腺癌細胞の細胞膜と細胞質に認められた。この染色パターンは、c-erbB-2遺伝子蛋白が膜透過型糖蛋白質であることに矛盾しない。この c-erbB-2遺伝子の体癌での発現率は9.0～68.8%^{27)～29)}、卵巣癌では30.8%³⁰⁾と報告されている。今回、免疫組織化学的に検討した体癌49例での c-erbB-2の発現率は22.4%であった。一方、正常内膜および内膜増殖症の35例では、異型増殖症の1例のみが c-erbB-2蛋白陽性であり、体癌における発現率が有意に高かった($p<0.05$)。また体癌では、中分化ないし低分化腺癌および筋層浸潤の深い例で発現率が比較的高い傾向が認められた。なおリンパ節転移の有無との間には、一定の関係は認められなかった。

坂元ら³¹⁾は異型増殖症および腺癌では c-erbB-2蛋白の発現が認められるのに対して、正常内膜あるいは腺腫性増殖症では発現は認められなかったとしている。佐藤⁹⁾は体癌72例中36例、50%に、また増殖症12例中2例、16.7%に免疫組織学的検索により、c-erbB-2蛋白を認めたと報告している。Brumm²⁹⁾は同様の検討により転移を伴う体癌例で比較的高い c-erbB-2蛋白の発現率(27%)を認

めている。また赤堀³²⁾も、体癌の中でも転移を有する例、進行した例および低分化な例で c-erbB-2の発現異常が高率にみられたとしている。これらのことより、c-erbB-2蛋白は子宮体癌の発生およびその増殖能に関与している可能性が示唆される。

他臓器癌においても、卵巣癌や乳癌で c-erbB-2の異常発現がみられる場合は、リンパ節転移陽性の例や進行した例が多いことが指摘されている^{30)33)～35)}。

本研究により、PCNA および変異型 p53蛋白は体癌のとくに増殖能に、また c-erbB-2遺伝子蛋白は体癌の発生および増殖能に関与している可能性が推察され、それらの発現の有無は体癌患者の予後を推定するうえでの有用な指標となり得ることが示唆された。

稿を終るにあたり、ご懇切なご指導とご校閲を賜った山辺 徹教授に深甚なる感謝の意を表します。また終始ご指導、ご助言いただきました中島久良講師に感謝いたします。

文 献

1. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumor suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453—456
2. Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris C. p53 mutations in human cancers. *Science* 1991; 253: 49—53
3. Chiba I, Takahashi T, Nau MM, Curiel D, Mitsudomi T, Buchhager D, Carbone D, Piantadosi S, Koga H, Reissman P. Mutations in the p53 gene are frequent in primary resected non small cell lung cancer. *Oncogene* 1990; 5: 1603—1610
4. Semba K. v-erbB-related protooncogene, c-erbB-2, is distinct from the c-erbB-1/epidermal growth factor receptor gene and is amplified in a human salivary gland adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 6497—6501
5. Yamamoto T. Similarity of protein encoded by the human c-erbB-2 gene to epidermal growth factor receptor. *Nature* 1986; 319: 230—234
6. Bravo R, Frank R, Blundell PA, Macdonald H. Cyclin/PCNA is the auxiliary protein of DNA polymerase delta. *Nature* 1987; 326: 515—517
7. Johnson AG. 道しるべ・倫理規範(コード)と倫理委員会. 森岡恭彦, 上竹正躬共訳 医の倫理 東京: 南江堂, 1992; 115—118
8. 松野吉宏. 増殖細胞核抗原(PCNA). 病理と臨床 1991; 9: 879—883

9. 佐藤信二. 癌関連遺伝子異常, 細胞増殖能および細胞外マトリックスの検索による子宮体癌・子宮内膜増殖症の生物学的悪性度の評価. 日産婦誌 1993; 45: 776—788
10. 晴山仁志, 大河内俊洋, 武田直毅, 西谷雅史, 津村宣彦, 大久保仁, 櫻木範明, 牧野田知, 田中俊誠, 藤本征一郎. 抗 PCNA 抗体を用いた正常子宮内膜および子宮体癌の細胞増殖能の検討. 日産婦誌 1992; 44: 609—610
11. 澤田益臣, 上田外幸, 井上正樹, 清水 廣, 小川晴幾, 中澤愛子, 藤田征巳, 谷澤 修, 辻本正彦. 婦人科腫瘍並びに関連病変における Proliferating Cell Nuclear Antigen (PCNA) の免疫組織学的検討. 日産婦誌 1992; 44: 181—187
12. Hall PA. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunolocalization in paraffin sections. An index of cell proliferation with evidence of deregulated expression in some neoplasms. J Pathol 1990; 162: 285—294
13. Miyachi K, Fritzler MJ, Tan EM. Autoantibody to a nuclear antigen in proliferating cells. J Immunol 1978; 121: 2228—2234
14. Naushin H. Monoclonal antibody analysis of the proliferating cell nuclear antigen (PCNA) structural conservation and the detection of a nuclear form. J Cell Science 1990; 96: 121—129
15. 内山倫子, 蜂須賀徹, 福田耕一, 松尾憲人, 岩坂剛, 杉森 甫, 次富久之. 婦人科疾患における抗 PCNA 抗体の細胞診への応用について. 日臨細胞誌 1993; 32: 399—403
16. Oren M. The p53 cellular tumor antigen: Gene structure, expression and protein properties. Biochem Biophys Acta 1985; 823: 67—78
17. Finlay CA, Hinds PW, Tan TH, Eliyahu D, Oren N, Levine AJ. Activating mutations for transformation by p53 produce a gene product that forms as hsc 70-p53 complex with an altered half-life. Mol Cell Biol 1988; 8: 531—539
18. Kern SE, Kinzler KW, Baker SJ, Nigro JM, Rotter V, Levine AJ, Friedman P, Prive SC, Vogelstein B. Mutant p53 protein bind DNA abnormally in vitro. Oncogene 1991; 6: 131—136
19. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. Cell 1992; 70: 523—536
20. Ostrowski JL, Sawan A, Henry L, Wright C, Henry JA, Hennessy C, Lennard TJ, Angus B, Horne CH. p53 expression in human breast cancer related to survival and prognostic factors; an immunohistochemical study. J Pathol 1991; 164: 75—81
21. Jiko K. Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of p53 in human endometrial carcinoma of the uterus. Anticancer Res 1993; 13: 305—310
22. Enomoto T. Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. 1993; 53: 1883—1888
23. 井上正樹. 子宮体癌の発生, 増殖, 進展に関わる形質変化と遺伝子解析. 日産婦誌 1993; 45: 751—762
24. Okamoto S. Allelic loss on chromosome 17p and p53 mutations in human endometrial carcinoma of the uterus. Cancer Res 1991; 51: 5632—5635
25. Bur ME, Perlman C. p53 expression in neoplasia of the uterine corpus. Am J Clin Pathol 1992; 98: 81—87
26. 片岡明生, 西田 敬, 杉山 徹, 平川伸夫, 丸山辰裕, 今石清久, 薬師寺道明. 7,12 dimethylbenz (a) anthracene (DMBA) 誘発ラット卵巣腫瘍における抑制癌遺伝子 p53, および N-myc 遺伝子の発現の組織学的検討. 日産婦誌 1992; 44: 391—396
27. Borst MP. Oncogene alterations in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990; 38: 364—366
28. Berchuck A. Over expression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 15—21
29. Brumm CI. Immunohistochemical investigation and northern blot analysis of c-erbB-2 expression in normal, premalignant and malignant tissues of the corpus and cervix uteri. Virchows Arch A Pathol Anat 1990; 417: 477—484
30. Haldane JS. Oncogene expression in ovarian cancer. J Pathol 1990; 162: 231—237
31. 坂元秀樹, 大谷 香, 高見毅司, 太田裕穂, 末永美樹, 寺本勝寛, 飯塚貞男, 深井 博, 佐藤和雄. 子宮内膜癌化における c-erb B2 oncoprotein の意義—その I: 内膜増殖症と高分化型腺癌での検討—. 産科と婦人科 1991; 58: 2210—2216
32. 赤堀敬子. 子宮体癌における c-erbB-2 の発現. Oncology Chemotherapy 1993; 9: 53—57
33. Salmon DJ. Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177—181
34. Wright C. Expression on c-erbB-2 oncoprotein; A prognostic indicator in human breast cancer. Cancer Res 1989; 49: 2087—2090
35. Mccann AI. c-erbB-2 oncoprotein expression in human primary tumors. Cancer 1990; 65: 88—92

(No. 7723 平7・12・8 受付)