

生涯研修プログラム

3. クリニカル・コンパス

1) 子宮内膜増殖症，前癌病変の取り扱い

子宮内膜の癌化に關与する遺伝子変異とテロメレーズの活性化

金沢大学助手 京

哲

子宮内膜の癌化に伴う遺伝子変異として従来より知られている代表的なものはK-rasの遺伝子変異で，内膜癌の10～30%に認められる．atypical hyperplasiaにも同様の変異が認められ，K-ras変異は発癌のearly eventと考えられる．一方，p53の遺伝子変異は内膜癌の10～20%に認められるが，その多くはG3 cancerで，atypical hyperplasiaや高分化癌では比較的稀である．遺伝性の非ポリポーシス型大腸癌患者（HNPCC）には内膜癌が高頻度に合併し，HNPCCの原因であるDNA ミスマッチ修復遺伝子の異常が内膜癌の発生にも関与している可能性がある．最近注目されている癌抑制遺伝子PTENは内膜癌の中では最も高率に変異が認められる遺伝子で，35～50%に変異が認められる．マイクロサテライトDNAの不安定性（MI）は内膜癌の20%に認め

られるが，このような症例ではPTENの変異が高率に認められる．atypical hyperplasiaにもPTENの変異が認められ，内膜癌の発生の初期段階に関与していると考えられる．一方，serous typeの内膜癌は遺伝子変異のパターンがendometrioid typeとは異なり，特にp53の遺伝子変異が極めて高率に認められ，endometrioid typeとは異なる発生過程を経ると考えられる．

テロメレーズの活性化は発癌過程に必須のeventであるが，我々の研究によればテロメレーズ遺伝子の上流のプロモーター配列にはERの結合部が認められ，エストロゲンがテロメレーズ遺伝子の転写発現を活性化することを確認している．このエストロゲンの作用はエストロゲン依存性の内膜癌の発生過程に重要な役割を演じている可能性がある．

1) 子宮内膜増殖症，前癌病変の取り扱い

子宮内膜増殖症および子宮体癌の発生に關与する遺伝子異常について

厚生中央病院医員 大 谷 香

子宮体癌，特に類内膜癌（UEC）は，高estrogen環境下にさまざまな遺伝子異常が多段階的に生じ前癌病変である複雑型子宮内膜異型増殖症（CAH）から発生すると考えられている．本発表では，CAHの発生又はCAHからUECへと進展する過程に關与する遺伝子異常について概説する．第10染色体長腕（10q23）から新たに同定されたPTEN癌抑制遺伝子の異常は，特にこの過程において近年注目されている．すなわちPTENの欠失や変異が，UECの30～50%で認められるのに対し，他の組織型では稀であることから，特にUECの発生に關与するとされる．またPTENの変異はmicrosatellite不安定性（MI）陽性のUECでより高率認められ，UECの発生におけるPTENの変異とMIの関連が示唆されてい

る．またMaxwellらは子宮内膜増殖症の21%，子宮内膜異型増殖症の19%に，LevinらはUEC合併CAHの27%，UECを合併しないCAHの22%にPTENの変異を認め，PTENの不活性化が早期変化としてUEC発生に關与するとしている．Levinらは同時にCAHのMIを検討し，MIはUEC合併CAHの40%で陽性であったがUECを合併しないCAHでは認められなかったとし，MI陽性のCAHに遺伝子変異の蓄積が生じることがCAHがUECへ進展すること，またPTENの変異はMIに先立って生じる可能性を示唆した．その他， β -cateninやezrinなどの細胞膜の裏打ちタンパク質やprogesterone B受容体の子宮内膜の悪性転化への關与が近年報告されている．