

35 子宮体癌の原発巣(P)、転移巣(M)、再発巣(R)における予後や薬剤耐性に関する遺伝子発現と遺伝子不安定性(MI)について

日本大

木下和哉、坂元秀樹、大谷 香、白川貴士、中山靖夫、出井知子、菊地 淳、高見毅司、佐藤和雄

[目的]子宮体癌細胞のchronologyの理解のためP, M, Rで遺伝子発現とMIを検討した。[方法]患者の同意を得て、1)同一症例のP, M(N=8)とP, M, R(N=9)でestrogen受容体(ER α , ER β), progesterone受容体(PR), multidrug resistance protein(MDR-1), multidrug resistance related protein(MRP), c-erbB-2, membrane type metalloproteinase(MT-MMP), human telomere RNA(hTR), human telomeric reverse transcriptase(hTRT), E cadherin(E-CAD), autocrine motility factor receptor(AMFR)の発現の陽性率(+), PとM, PとRでの発現の不一致率(D)を、2)Southern blottingでテロメア断片の長さ(TRFL)を、Alu配列を標的としたarbitrary primed PCR法でMIを検討した。[成績](1)ER α (+)は52.9-58.8%でDはRで高く、ER β (+)は22.2-29.4%でDに有意差はなく、PR(+)は47.1-77.8%で、DはMで低くPの発現がMの発現に相関したがRでは高かった。MRP(+)は37.1-88.9%でDはM<Rと増加し、MDR-1(+)は0-41.2%でRでは全例陰性であった。c-erbB-2(+)は66.7-82.4%でR<M<Pと増加したがDはM<Rと増加した。MT-MMP(+)は44.4-76.5%でR<M<Pと増加しPの発現がMの発現に相関した。hTR(+)は77.8-94.1%でP, M, Rで高率に発現、hTRT(+)は33.3-58.8%でR<M<Pと増加しPの発現がMの発現に相関した。E-CAD(+)とAMFR(+)は33.3-100%, 11.1-82.4%でR<M<Pと増加した。(2)TRFLはM, Rで有意に短縮し(P>M>R), MIの頻度は29.4%(5/17)でRで有意に増加した。[結論]遺伝子発現やMIは同一症例でもP, M, Rで異なり、3病巣での癌細胞の分子生物学的特性は既に変異し、それが子宮体癌の進展に関与することが示され、chronologyに基づいた各病巣への特異的な治療法の開発が必要とされる。

36 子宮内膜前癌病変における遺伝子異常の解析

東北大、同病理診断*、同分子病理**

吉永浩介、笹野公伸*、山川洋光、結城道広、佐藤信二、堀井明**、矢嶋聰

[目的]近年の子宮内膜腺癌における遺伝子異常の解析には特筆すべきものがあり、我々は子宮内膜における発癌のゲートキーパー遺伝子であるPTEN, BAX, IGF1IR遺伝子において高頻度に突然変異を確認し報告してきた。また10番染色体長腕25-26の領域の高頻度欠失も報告してきた。今回、子宮内膜癌における遺伝子異常の知見をもとに、発癌過程の初期変化を検討する目的で子宮内膜増殖症の遺伝子異常を解析した。

[方法]ホルマリン固定パラフィン包埋された21例の病変(単純子宮内膜増殖症5例、複雑子宮内膜増殖症2例、子宮内膜異型増殖症6例、異型増殖症・内膜腺癌合併5例、内膜腺癌3例)からマイクロダイクセクション法にて腫瘍部と非腫瘍部の細胞を採取し、各々のDNAを抽出後、10q25-q26の領域のマイクロサテライトマーカーを用い、特異的染色体欠失およびマイクロサテライト不安定性(MSI)を検討した。さらにMSI陽性の場合の標的遺伝子と推定されるBAX, IGF1IR, TGF β RII遺伝子の繰り返し配列領域の異常について解析し、加えて、PTENについても遺伝子異常を解析した。

[成績]子宮内膜増殖症のうち子宮内膜異型増殖症においてのみ10q25-26の欠失は9例中5例に、MSIは6例中4例といずれも子宮内膜癌と同様の高頻度で検出され、さらに子宮内膜異型増殖症でPTEN, BAX, IGF1IRの突然変異を確認した。[結論]子宮内膜異型増殖症においてのみ子宮内膜癌における遺伝子異常を高頻度に認めたことから、子宮内膜異型増殖症が前癌病変であるものと考えられた。これらの遺伝子異常は子宮内膜腺癌の多段階発癌過程の初期変化として発癌に深く関与していることが示唆された。