

**P1-76** 子宮類内膜腺癌における核内転写因子 DAX-1 の発現に関する検討東北大<sup>1</sup>, 同病理<sup>2</sup>齋藤純香<sup>1</sup>, 伊藤 潔<sup>1</sup>, 宇都宮裕貴<sup>2</sup>, 新倉 仁<sup>1</sup>, 笹野公伸<sup>2</sup>, 岡村州博<sup>1</sup>, 八重樫伸生<sup>1</sup>

【目的】DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome gene 1) はオーファンレセプターである。子宮内膜症では DAX-1 が adrenal 4 binding protein (Ad4BP) /steroidogenic factor1 (SF-1) を介して Aromatase を抑制し、また乳腺細胞では ER $\alpha$  や ER $\beta$  の転写を直接抑制する。子宮内膜組織中の DAX-1 や SF-1, Aromatase, ER などの発現を検索し、エストロゲンが増殖進展に深く関与する類内膜腺癌における DAX-1 の役割を検討する。【方法】当科にて手術を施行し、インフォームド・コンセントを得た子宮類内膜腺癌 103 例、正常子宮内膜 46 例、子宮内膜増殖症 36 例を使用し、DAX-1, SF-1, ER $\alpha$ , ER $\beta$ , PR, Ki67 の免疫組織化学染色を行った。また内膜癌 33 例において RT-PCR で DAX-1 と Aromatase の mRNA の定量を行った。DAX-1 とこれらの因子及び臨床病理学的因子との相関解析を行った。【成績】1) DAX-1 は全ての組織で上皮と間質の核に発現がみられた。2) DAX-1 は正常内膜や内膜増殖症では内膜癌に比べて有意に高発現していた ( $p<0.01$ )。3) 内膜癌での DAX-1 の発現は高分化なものほど高発現していた ( $p<0.05$ )。4) SF-1 は全ての組織で発現が認められなかった。5) 内膜癌での DAX-1 と Aromatase の発現に相関はなかった。6) 内膜癌での DAX-1 発現は ER $\alpha$  発現 ( $p<0.0001$ ) や ER $\beta$  発現 ( $p=0.0038$ ) と正の相関が認められた。【結論】1) 類内膜腺癌では DAX-1 と Aromatase の発現は相関せず DAX-1 が Aromatase の発現を制御している可能性は低い。しかし 2) 内膜癌では DAX-1 と ER の発現に相関性がみられることから、ER の転写抑制を介して内膜癌の増殖や進展制御に関与している可能性が示唆された。

**P1-77** 子宮内膜癌の発癌に関与する遺伝子の Microarray を用いた解析信州大<sup>1</sup>, 同生体情報検査<sup>2</sup>, 千葉大機能ゲノム<sup>3</sup>宮本 強<sup>1</sup>, 塩沢丹里<sup>1</sup>, 二村好憲<sup>3</sup>, 鹿島大靖<sup>1</sup>, 藏井みゆき<sup>1</sup>, 鈴木昭久<sup>1</sup>, 馮 玉珍<sup>1</sup>, 二階堂敏雄<sup>2</sup>, 関 直彦<sup>3</sup>, 小西郁生<sup>1</sup>

【目的】子宮内膜癌の多くは、子宮内膜異型増殖症を前癌病変として発生すると考えられるが、この過程に関与する遺伝子およびその発現変化には不明な点が多い。そこで今回、laser-captured microdissection (LCM) 法にて組織特異性の高い mRNA を採取し、Microarray 法を用いて、内膜癌の発癌に関わる遺伝子の同定を試みた。【方法】患者の同意を得て採取した正常増殖期内膜腺を伴う内膜癌(類内膜腺癌 G1) 3 例と異型増殖症 3 例の凍結切片から、正常内膜腺、異型増殖症、内膜癌の各部位の組織を LCM 法で採取し RNA を抽出・増幅した後、正常内膜腺を対照として Microarray 解析を行い、mRNA 発現差のある遺伝子を検出した。さらにこれらの遺伝子について、real-time RT-PCR 法および免疫染色にて mRNA およびタンパク発現量を検討した。【成績】Microarray にて内膜癌で発現が増加した遺伝子が 157, 低下した遺伝子が 66 (計 233) 認められた。このうち、real-time RT-PCR 法にて、lipocalin 2, coronin 2A 等の発現上昇を確認し、特に MMP-9 と複合体を形成する蛋白である lipocalin 2 は免疫染色でも正常内膜、異型増殖症、内膜癌と病変の進行に伴って発現が増強していた。【結論】Microarray 解析により、内膜癌の発癌に関与する可能性がある遺伝子の一つとして、lipocalin 2 が見出された。その機能的役割と新たな癌遺伝子である可能性について現在解析中である。

**P1-78** Laser Capture Microdissection 法を用いた微小な子宮体癌 (I 型・II 型) における遺伝子発現プロファイルの解析

東京・癌研究会附属病院

杉山裕子, 平井康夫, 荷見勝彦

【目的】子宮体癌は周囲に内膜増殖症を伴う I 型と、伴わない II 型に大別される。本研究では、それぞれの型で腫瘍径 10mm 以下の微小な早期癌の臨床材料を用い、発現アレイ法により遺伝子発現解析を行ない、発癌初期における I 型・II 型体癌の遺伝子発現プロファイルの相違を明らかにすることを目的とした。【方法】手術で摘出された子宮体部の全割標本を作成し腫瘍径が 10mm 以下の微小な癌であると確認された 21 例を対象とした。内膜増殖症を伴う I 型が 10 例、内膜増殖症を伴わない II 型が 11 例であった。それぞれの症例の癌部、非癌部より Laser Capture Microdissection 法を用いて、癌の腺管部と同一症例の正常の内膜腺管をそれぞれ周囲の間質細胞が混じらないように選択的に採取し RNA を抽出した。次いで、T7-RNA ポリメラーゼを用いた mRNA 増幅法を施行し、発現アレイ法により癌部と非癌部の差別的発現強度比を求め、I 型・II 型体癌間で t 検定を施行し、有意差のあった遺伝子を抽出した。【成績】I 型の癌部で正常内膜に比べ発現亢進を認めた遺伝子を 45 個認めた。II 型では 24 個であった。一部の遺伝子の発現を免疫組織学的にも確認できた。【結論】Laser Capture Microdissection 法と発現アレイ法の併用により、微小な子宮体癌 I 型・II 型それぞれにおいて特徴的な発現を示す遺伝子群を抽出することができた。