

P1-73 Tamoxifen の子宮内膜に対する影響

藤田保健衛生大¹, 藤田保健衛生大医学研究科²安江 朗¹, 加藤利奈², 大江取子¹, 石川くにみ¹, 関谷隆夫¹, 長谷川清志¹, 宇田川康博¹

【目的】我々は, Tamoxifen (TAM) 関連内膜癌の発癌機構の一つとして, P53 の alteration が関与することを報告してきた。今回, TAM と子宮内膜病変に関し検討を行った。【方法】乳癌術後, TAM 単独治療中で当科にて経過観察可能であった 27 例 (1 例は内膜癌へ移行) に関し以下の検討を行った。TAM 服用期間, 内膜厚, 内膜細胞診所見, 内膜組織診所見, 免疫組織化学的検討 (p53, Ki-67, PTEN, hMLH1, hMSH2)。【成績】非癌症例 26 例の TAM 服用期間は平均 45 ヶ月, 内膜厚は平均 13mm と肥厚を認めた。内膜細胞診はのべ 95 回施行され, 疑陽性以上は 5 検体 (5.3%) であった。また, 内膜組織診はのべ 19 回施行され, 組織採取可能率は 9/19 (47%) と低く, 間質の線維化が著しい場合は採取困難であった。組織採取可能であった 9 例 (正常内膜 2 例, 内膜ポリープ 3 例, 内膜過形成 1 例, 萎縮内膜 3 例) の PTEN, hMLH1, hMSH2 蛋白の発現消失は認められなかった。一方, p53 labeling index (LI) は, 5~100% (平均 67.7±36.1) で, 80% 以上の症例は 5 例あり, このうち 4 例は細胞診で疑陽性であった。Ki-67 LI は, 5~55% (平均 18.3±15.6) で比較的高い増殖能が伺えた。一方, 内膜癌に移行した 1 例に関しては, 細胞診疑陽性の出現時より p53, Ki-67 の高発現が経時的に認められた。【結論】TAM は DNA adducts を形成し, 子宮内膜における p53 の status に影響を与え, その中の一部が癌化するものと思われ, 特に, 形態的に正常に見える子宮内膜でも p53 蛋白の高発現例は注意深い経過観察が必要である。

P1-74 マウス新生仔期におけるエストロゲン活性物質 (E) 投与による子宮内膜病変の観察—子宮内膜癌モデルマウス (mPTEN 欠失変異 +/-) を用いた検討—

熊本大

田代浩徳, 大竹秀幸, 片渕秀隆, 岡村 均

【目的】マウスの新生仔期の diethylstilbestrol (D) や genistein (G) の投与で子宮内膜間質に萎縮や硝子化が観察される一方で, CD-1 マウスでは 18 ヶ月後 30% 以上に子宮内膜癌 (EA) が発生することが報告されている。今回, 生後 12 ヶ月までに子宮内膜異型増殖症 (CAH) ならびに EA を高頻度に発生する PTEN 遺伝子を改変した mPTEN +/- マウス (mPTEN) を用いて, 新生仔期における E 投与の影響を検討した。【方法】野生型 (C57BL/6J) と mPTEN との交配による新生仔に対して, 出生日より 5 日間連日で皮下に D (1µg/kg/day) (D 群), G (50mg/kg/day) (G 群), estriol (4mg/kg/day) (E3 群) を, また, 対照 (C 群) として vehicle のみを投与し, 野生型と mPTEN の各群を 8 匹とした。投与開始日より 12 ヶ月後に子宮を摘出し, 形態学的観察と内膜間質形成に関与する Hoxa 10/11 の real time PCR 法による発現解析を行った。【成績】野生型では CAH や EA は全群に観察されなかった。mPTEN における EA の頻度は, C 群 37.5%, D 群 0%, G 群 12.5%, E3 群 0% で, D 群と E3 群で有意な減少がみられた。CAH の頻度は, C 群 75%, D 群 50%, G 群 37.5%, E3 群 25% で, また, 片側子宮での CAH の異型腺管数は C 群 21.5±6.1, D 群 0.8±0.4, G 群 3.4±2.0, E3 群 0.3±0.2 で, E 投与群で有意な減少がみられた。また, 内膜間質の硝子化が D 群と G 群に, 萎縮が E3 群に観察され, これらの近傍には CAH や EA が観察されなかった。さらに, D 群, G 群, E3 群で子宮体部の Hoxa 10/11 発現の減弱が認められた。【結論】新生仔期の E 投与が内膜間質の Hoxa 10/11 の発現を減弱し間質細胞を減少させることで PTEN 遺伝子の関与する EA の発生が抑制されたと考えられ, EA の発癌過程には内膜間質が重要であることが示唆された。

P1-75 正常子宮内膜および子宮体癌におけるヘパラーゼの発現とその意義

岡山大

哈森高娃, 児玉順一, 楠本知行, 関 典子, 小島洋二郎, 中村圭一郎, 本郷淳司, 平松祐司

【目的】ヘパラーゼ (Hep) は, ヘパラン硫酸グリコサミノグリカン鎖を特異的に切断する酵素であり, 癌の浸潤・転移に重要な役割を果たすと考えられている。子宮体癌における Hep の発現を検討し, その浸潤・転移における役割ならびに予後因子としての有用性を明らかにすることを目的とした。また, 正常子宮内膜における Hep の発現についても合わせて検討を行った。【方法】対象は, 当科で治療が行われた子宮体癌 166 症例および良性疾患にて子宮摘出が施行された 36 症例である。患者の同意が得られた 10% ホルマリン固定パラフィン包埋薄切切片を脱パラフィン後, マイクロウェーブにて前処理を行った。一次抗体として抗 Hep 抗体 (clone: L-19) を用い, LSAB 法にて免疫組織化学染色を行った。染色の程度により 3 段階で判定した。【成績】正常子宮内膜における Hep の発現は, 増殖期後期に有意に高かった。子宮体癌における Hep の発現は, 進行期 III 期以上 (p=0.0003), 低分化型 (p=0.004), 1/2 を超える筋層浸潤 (p=0.023), リンパ節転移陽性 (p=0.013), 脈管侵襲陽性 (p=0.048) および腹腔洗浄細胞診陽性 (p=0.010) 症例で有意に高かった。Hep 陽性症例は, 無病生存期間 (p=0.011) および全生存期間 (p=0.005) が有意に短期間であった。比例ハザードモデルを用いた多変量解析では, Hep 発現は独立した予後因子とはならなかった。【結論】Hep は正常子宮内膜の remodeling に関与していることが示唆された。また, Hep は子宮体癌の浸潤・転移に重要な役割を果たしていることが示された。