

P1-100 子宮体癌における Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) の発現と機能解析

名古屋大

吉田憲生, 井笠一彦, 山本真規子, 中川明子, 高橋典子, 城所久美子, 山本英子, 梶山広明, 野村誠二, 吉川史隆

【目的】Indoleamine 2,3-Dioxygenase (IDO) はトリプトファンの代謝酵素であり T cell や NK cell を抑制して免疫寛容に関与する。最近種々の癌細胞における IDO の発現が報告され、IDO の高発現が腫瘍の進展や抗癌剤耐性に関与するとの報告がある。今回我々は子宮体癌細胞における IDO の発現・機能につき解析した。【方法】ヒト子宮体癌細胞株 AMEC に hIDO cDNA を stable transfection し IDO 過剰発現株を確立した。IDO 過剰発現株と対照株で in vitro 細胞増殖を MTS assay を用いて検討し、またカルボプラチニン、パクリタキセルの抗癌剤感受性を両株間で比較した。次に 6 週齢雌性 BALB/c ヌードマウス背部に IDO 過剰発現株および対照株を 1×10^7 cell 皮下移植し、5 週後に腫瘍重量、病理学的な検討を行った。また脾細胞中の NK cell のカウントをフローサイトメトリーにて測定した。NK cell の活性を ^{51}Cr 法で測定した。【成績】in vitro 細胞増殖、抗癌剤感受性ともに IDO 過剰発現株と対照株での有意な差は認められなかった。しかしヌードマウスにおける移植腫瘍増殖実験において IDO 過剰発現株移植群は対照群に比して有意な腫瘍 volume の増大を認めた。IDO 過剰発現株移植群における脾細胞中の NK cell カウントは対照群に比して有意な減少を認めた。【結論】子宮体癌において癌細胞に発現する IDO の直接的な腫瘍増殖や抗癌剤耐性への関与は乏しく、IDO が NK cell を含む宿主の免疫機構の抑制作用を介して腫瘍進展に関与する可能性が示唆された。

P1-101 子宮内膜癌における Extracellular-regulated kinase (ERK) の活性化は KRAS および BRAF の遺伝子変異とは無関係に起こり、予後良好因子となる

金沢大

水本泰成, 京 哲, 坂口純子, 森 紀子, 橋本 学, 每田佳子, 高倉正博, 井上正樹

【目的】癌細胞の増殖に ERK-MAPK pathway が重要な役割を担うことは知られているが、ERK の活性化が癌の進展および予後に与える影響は解明されていない。今回我々は子宮体癌の増殖進展に重要とされる RAS-RAF-MEK-ERK 経路の key factor である活性型 ERK1/2 の発現と RAS, RAF 遺伝子変異の相関を調べるとともに、活性型 ERK の発現が子宮内膜癌の悪性度や予後に与える影響を検討した。【方法】1995-2002 に当院にて手術療法を施行した子宮内膜癌のなかで、IC の得られた 65 症例を対象にリン酸化 ERK に対する抗体用いた免疫組織染色、および KRAS, BRAF の mutation 解析を行い pERK1/2 発現との相関を解析した。また pERK1/2 の予後因子としての価値を評価した。【成績】pERK1/2 発現は全症例中 65% に認めた。臨床病理的背景との相関は認めなかった。KRAS 変異は 22% に認められたが pERK1/2 との相関は認めなかった。BRAF 変異は一例も認めなかった。Kaplan-Meier 法による解析では pERK1/2 低発現群は有意に無再発生存率 ($P = 0.048$) および全生存率が低かった ($P = 0.018$)。Cox 比例ハザードモデル解析では pERK1/2 発現は全生存率に対する独立予後因子となった ($P = 0.049$)。【結論】子宮体癌において ERK は KRAS や BRAF mutation とは無関係に活性化され、良好な予後と相関した。今回の結果は KRAS の変異が ERK 活性化をもたらすという従来の概念を覆すとともに、内膜癌では BRAF 変異が稀であることを明らかにした。ERK 活性化が良好な予後と相関するという逆説的な結果については、内膜癌の進展過程で ERK 経路などの生理的な細胞外増殖シグナルに依存しない増殖経路を獲得したものが、より強い悪性度を持つことなどが想定される。

P1-102 子宮体癌における catechol-O-methyltransferase 遺伝子多型の解析

神戸大¹, オックスフォード大²出口雅士¹, 吉田茂樹¹, 小原範之¹, スティーブンケネディ², 竹村直也¹, 杉本 誠¹, 生橋義之¹, 天野真理子¹, 北尾敬祐¹, 稲垣美恵子¹, 丸尾 猛¹

【目的】子宮体癌の発生にエストロゲンが関与することが知られている。catechol-O-methyltransferase (COMT) はエストロゲンの代謝産物である catechol estrogen をメチル化し不活性化する酵素で、乳癌をはじめ、エストロゲン依存性腫瘍の発症、発育に関与する可能性が報告されている。我々は、日本人子宮体癌において COMT 遺伝子多型を解析し、本遺伝子の子宮体癌の発症、予後への関与を遺伝疫学的に検討した。【方法】病理組織学的に診断された子宮体癌患者 108 例と、健常コントロール群 187 例を対象とした。本学倫理委員会の承認のもと、インフォームドコンセントを得た対象者の血液から Genomic DNA を抽出した。-1217A/G (P2), +108Val/158Met G/A (E4), Exon6 Bgl I RSP (-/G) (E6) の 3 つの COMT 遺伝子多型を HindIII, NlaIII, Bgl I を用いた PCR-RFLP 法により解析し、各遺伝子多型分布と対立遺伝子出現頻度を両群間で比較した。さらに、Kaplan-Meier 法により遺伝子多型別に 3 年無病生存率を推定し、本遺伝子が子宮体癌の予後に与える影響を検討した。【成績】COMT P2 および E4, E6 遺伝子多型分布ならびに対立遺伝子出現頻度を、疾患群と対照群間で比較したが、両群間に有意な相関を認めなかった。病理組織別、進行期別に同様の検討を行ったが、有意な相関を認めなかった。さらに、カプランマイヤー法を用いて各遺伝子多型の 3 年無病生存率に与える影響を検討したが、各遺伝子型別に有意な差は認められなかった。【結論】COMT 遺伝子多型と子宮体癌発症との間に有意な相関を認めなかったことから、日本人では本遺伝子の子宮体癌発症への関与は認められない可能性が示唆された。