

P1-127 子宮体癌における血中 SHAP-HA 複合体の予後指標としての意義と MMP・TIMP 産生との関連性

愛知医大

完山紘平, 戴下廣光, 大林幸彦, 野口真理, 若槻明彦

【目的】ヒアルロン酸 (HA) が合成されている組織中に血清中の inter- α -trypsin inhibitor が反応して serum-derived hyaluronan associated protein-HA 複合体 (SHAP-HA) が形成される。SHAP-HA は、癌の増殖・浸潤に関与する HA リッチマトリックス構築の主役として血管新生因子、成長因子、matrix metalloproteinase (MMP) などの産生や活性化を制御する。また、tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) は MMP に結合しその活性化に寄与する。本研究は、子宮体癌における血中 SHAP-HA の予後指標としての意義ならびに SHAP-HA と MMP、TIMP の産生や活性化との関連性を明らかにすることを目的とした。【方法】インフォームドコンセントを得て子宮体癌 29 例および健常女性 40 例から採取した血清を材料とした。血中 SHAP-HA、MMP-2、MMP-9、TIMP-1 はサンドイッチ法にて測定した。正常域値は健常女性群の mean + 2SD 値とした。【成績】血中 SHAP-HA、TIMP-1 は、I・II 期群に比し III・IV 期群で有意に高く、G1 群に比し G3 群で有意に高かった。血中 SHAP-HA、MMP-9 は、筋層浸潤 1/2 未満群に比し 1/2 以上群で有意に高かった。一方、脈管侵襲の有無別には血中 SHAP-HA、MMP-9、TIMP-1 のいずれも差はなかった。また、血中 SHAP-HA、MMP-9、TIMP-1 はいずれも非再発群に比し再発群で有意に高く、無病生存率は SHAP-HA 陽性群に比し SHAP-HA 陰性群で有意に高かった。さらに、血中 SHAP-HA は MMP-9 と有意な正の相関性を示し、MMP-9 は TIMP-1 と有意な正の相関性を示した。【結論】子宮体癌において血中 SHAP-HA は再発予後指標として有用である。また、SHAP-HA によって産生が亢進した MMP-9 が TIMP-1 によって活性化され腫瘍浸潤に関与することが示唆された。

P1-128 子宮内膜癌における予後因子としての PR isoform に関する検討東北大¹, 東北大病理診断学²齋藤純香¹, 伊藤 潔¹, 永瀬 智¹, 赤井純一², 岡村州博¹, 笹野公伸², 八重樫伸生¹

【目的】子宮内膜癌において PR isoform (PRA, PRB) の特異的な役割に関してもまだ解明されていない。そこで本研究では、子宮類内膜腺癌局所における PR isoform の発現を調べ、臨床病理学的因子や予後との相関を検討した。【方法】当科にて手術を施行した子宮類内膜腺癌 103 例を使用し、PRA, PRB, ER α , ER β , Ki67 の免疫組織化学染色を施行した。また内膜癌 33 例において RT-PCR で PRB の mRNA 定量を行った。本研究は当院倫理委員会の手続きを経て、すべての症例においてインフォームドコンセントを得ている。【成績】PRA は 51 例 (48.5%)、PRB は 79 例 (76.7%) で発現を認めた。PRB の免疫組織化学染色の発現と real time RT-PCR で mRNA 量は有意に相関をしていた (P=0.012)。PRA, PRB の発現が高い症例は有意に高分化型であった (PRA; P=0.0001, PRB; P=0.002)。PRA または/かつ PRB 陰性症例は有意に無病生存期間が短かった。また、生存している症例 94 人のうち、PRA または/かつ PRB 陰性症例は 43 人 (45.7%) であったが、死亡した症例 9 例全てが PRA または/かつ PRB 陰性であった。加えて、多変量解析を施行したところ無病生存期間に関して PRA の発現の有無が独立した予後因子となった (P=0.0258)。【結論】類内膜腺癌において、PRA も PRB も高分化型で有意に高発現しており、特に PRA の発現が重要な予後因子となりうる可能性がある。

P1-129 子宮体癌の新規予後規定分子 Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) は腫瘍浸潤リンパ球の抑制による局所免疫寛容を誘導して腫瘍進展に関与する

名古屋大

井寛一彦, 吉田憲生, 山本英子, 城所久美子, 高橋典子, 中川明子, 山本真規子, 野村誠二, 吉川史隆

【目的】トリプトファン代謝酵素である Indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) は胎盤や種々の悪性腫瘍に発現し、T 細胞や NK 細胞を抑制し免疫寛容を誘導する。我々は子宮体癌における IDO 発現が独立した予後因子になり得ることを発表してきた。今回子宮体癌組織における IDO 発現の意義を明らかにするため腫瘍浸潤リンパ球 (TIL) との関係につき検討した。【方法】子宮体癌 (類内膜腺癌) 65 例 (I 期 44, II 期 6, III 期 9, IV 期 6) を対象とし、インフォームドコンセントを得て手術検体を採取し IDO 免疫組織化学染色を施行した。発現強度をスコア化して IDO 陰性/弱発現群 (n=33) と強発現群 (n=32) の 2 群に分類し、臨床病理学的因子および予後 (OS, PFS) との相関につき検討した。次に同一切片を用いて CD3 (Pan-T), CD8 (CTL), CD57 (NK) の免疫組織化学染色を行い、腫瘍浸潤リンパ球の個数を腫瘍上皮内と腫瘍間質内に分けて HPF (x200) あたりでカウントした。【成績】(1) IDO 発現量は FIGO Stage, 筋層浸潤の深さ, 脈管侵襲の有無, リンパ節転移の有無に正の相関を示し、IDO 強発現群の予後は有意に不良であった。(2) IDO 陰性/弱発現群と IDO 強発現群における平均上皮内 CD3 数は 39.5 vs 27.0, 間質内 CD3 数は 76.1 vs 47.8, 上皮内 CD8 数は 29.7 vs 17.6, 間質内 CD8 数は 55.5 vs 25.0, 全 CD57 数は 5.4 vs 3.1 であり、IDO 強発現群においていずれも有意に低下していた。【結論】子宮体癌において IDO は癌細胞に発現し、腫瘍内に浸潤する T 細胞や NK 細胞を抑制して、癌の宿主免疫機構からの escape を誘導し、これにより腫瘍の進展や不良な予後に関与していることが示唆された。