K-7 子宮体癌における Adiponectin receptor の臨床病理学的意義

愛知医大

藪下廣光, 岩崎慶大, 大山由里子, 大林幸彦, 木下伸吾, 野口靖之, 渡辺員支, 篠原康一, 若槻明彦

【目的】 Adiponectin (AdpN) は、標的細胞の Adiponectin receptor (AdpN R) を介して、インスリン感受性亢進作用、抗動脈硬化作用、抗炎症作用、血管新生抑制作用などを有するとされている。また、子宮体癌患者の血中 AdpN 値は、健常人より低く、組織分化度にも関連するとの報告もある。本研究は、子宮体癌における AdpN R type 1 (AdpN R-1) および AdpN R type 2 (AdpN R-2) の腫瘍内発現と臨床病理学的諸因子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たうえで子宮体癌（類内膜腺癌）33例の手術摘出腫瘍組織を材料とした。AdpN R-1 および AdpN R-2 の腫瘍内発現は、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を検体とし、抗 AdpN R-1 抗体、抗 AdpN R-2 抗体を1次抗体とした ABC 法にて染色し、50%以上の領域が染色された場合を発現陽性とした。【成績】 AdpN R-1, AdpN R-2 はともに腫瘍細胞に発現し、主に細胞膜・細胞質に局在しており、発現陽性率は、AdpN R-1, AdpN R-2 ともに33例中17例(52%)であった。AdpN R-1 の発現陽性率は、G2群(20%)・G3群(25%)に比較しG1群(74%)で有意に高く、脈管侵襲陽性群(25%)に比較し同陰性群(67%)で有意に高かったが、AdpN R-2 の発現陽性率はこれらと関連性がなかった。また、AdpN R-1, AdpN R-2 の発現陽性率は、臨床進行期、筋層浸潤度、リンパ節転移、腹腔細胞診などと関連性がなかった。なお、生存率は、AdpN R-1 発現陰性群に比較し同発現陽性群で有意に高かった。【結論】 子宮体癌において、AdpN R-1 は高分化型腫瘍で発現頻度が高く、その発現は脈管侵襲に抑制的に関与していると考えられ、生存予後指標の一つとなりうる。

K-8 子宮内膜癌における Annexin A4 の発現とプラチナ系抗癌剤耐性の機序解明

大阪大¹, 医薬基盤研究所免疫シグナルプロジェクト²松崎慎哉¹, 榎本隆之¹, 金 雅子², 横山拓平¹, 森本晶子¹, 三好ゆかり¹, 木村敏啓¹, 上田 豊¹, 吉野 潔¹, 藤田征巳¹, 木村 正¹

【目的】 子宮内膜癌に対する早期癌での術後補助化学療法あるいは進行・再発癌での寛解導入療法の key drug は、CDDP および CBDCA に代表されるプラチナ系抗癌剤とされている。当研究は、卵巣明細胞腺癌や子宮内膜癌で高頻度で発現し、プラチナ系抗癌剤耐性に関わっていることが示されている Annexin A4 のプラチナ系抗癌剤耐性の機序を明らかにすることを目的とした。【方法】 Annexin A4 を中等度発現している子宮内膜癌細胞株 HEC1 細胞株に RNAi を導入し Annexin A4 の発現を抑制し、CDDP, CBDCA による 50% 阻害濃度 (IC50) への影響を解析した。HEC1 細胞株に Annexin A4 cDNA 発現ベクターを導入し、Annexin A4 の安定発現株を作成し、同様に 50% 阻害濃度 (IC50) への影響を解析した。プラチナ系抗癌剤耐性を得る機序の解明の方法として細胞内のプラチナ定量を行った。【成績】 HEC1 細胞株において RNAi により Annexin A4 の発現を抑制したところ、CBDCA の IC50 は 80 μ M から 42 μ M に低下し、CDDP の IC50 は 25 μ M から 8 μ M へと低下した。逆に Annexin A4 を強制発現させたところ、CBDCA の IC50 は 80 μ M から 200 μ M へと上昇し、CDDP の IC50 は 25 μ M から 70 μ M へと上昇した。Annexin A4 によって制御されるプラチナ排出に関与するトランスポーターとして Protein1 を同定した。また、細胞内のプラチナ定量では Annexin A4 発現細胞株では親株と比較し、有意に細胞内蓄積量が減少していた。【結論】 Annexin A4 が子宮内膜癌におけるプラチナ系抗癌剤耐性に関与している機序を初めて示した。将来、Annexin A4 をターゲットとした分子標的薬がプラチナ耐性の克服につながる可能性が示唆された。

K-9 子宮内膜癌組織における特異的 microRNA の同定

長崎大¹, 長崎大原研遺伝²城 大空¹, 三浦清徳¹, 平木宏一¹, 長谷川ゆり¹, 阿部修平¹, 東島 愛¹, 三浦生子¹, 吉浦孝一郎², 増崎英明¹

【目的】 近年、癌特異的な microRNA (miRNA) の存在が知られている。患者血液や正常内膜組織 (正常内膜) では発現せず、子宮内膜癌組織 (内膜癌) で特異的に発現する miRNA は内膜癌の分子腫瘍マーカーになりうる。そこで、次世代高速シーケンス法を用いて正常内膜と内膜癌における子宮内膜癌関連 miRNA の発現レベルを比較した。【方法】 本研究は倫理委員会の承認を得て行われた。同一の内膜癌例より血液、内膜癌及び正常内膜を採取しそれぞれの検体より miRNA を抽出した。次世代高速シーケンス法による発現レベルはリード数で算出し、5リード未満を陰性とした。血液細胞におけるリード数は陰性、内膜癌において 1,000 リード以上かつ正常内膜におけるリード数の 2 倍以上、またはその逆の miRNA を内膜癌関連 miRNA の候補とした。次いで、内膜癌 30 例と正常内膜 16 例より miRNA を採取し、リアルタイム RT-PCR 法で発現レベルを定量した。正常内膜における発現レベルの中央値を基準として MOM 値を算出し両者を比較検討した。【成績】 子宮内膜癌関連 miRNA として has-miR-30a* 及び has-miR-205 が同定された。has-miR-30a* の内膜癌における発現レベルの MOM 値は 0.68 $\pm$ 0.58、正常内膜におけるそれは 1.00 $\pm$ 0.27 であった ($p=0.005$)。has-miR-205 の内膜癌における発現レベルの MOM 値は 2.06 $\pm$ 1.25、正常内膜におけるそれは 1.14 $\pm$ 0.79 であった ($p=0.013$)。【結論】 has-miR-30a* の発現レベルは正常内膜と比較して内膜癌において有意に低下し、has-miR-205 のそれは有意に上昇していた。前者は内膜癌において癌抑制遺伝子と機能し、後者は癌遺伝子として機能している可能性があり、後者は本腫瘍の分子マーカーとなりうる。