

### K-10 SNP (single nucleotide polymorphism) Typing Array を用いたゲノム解析による子宮体部・卵巣同時発生癌の新たな診断方法～転移か、同時発生原発癌か～

東京大女性外科

池田悠至, 織田克利, 中川俊介, 櫻山智子, 庄司恵子, 細川さつき, 上原ゆり子, 谷川道洋, 平池 修, 矢野 哲, 上妻志郎, 武谷雄二

【目的】子宮体部と卵巣に同時に類内膜腺癌が存在する際、その診断において一方からの転移(同一起源の癌)か、重複癌(別起源の独立癌)かの鑑別は極めて困難である。特定の遺伝子変異など分子生物学的な鑑別法がいくつか提唱されているが決定的なものはない。そこで我々は、全ゲノム領域を目視にて識別できる SNP Typing Array に着目し、その有用性を検討した。【方法】子宮体部、卵巣の両方で類内膜腺癌が認められた5症例において、倫理委員会の承認下に同意のもと各々の病変部からDNAを抽出し、250K SNP Typing Array (Affymetrix)により解析した。加えてPTEN, PIK3CA (PI3K),  $\beta$ -catenin における遺伝子変異をPCR-Direct sequence法にて解析した。【成績】病理診断は、2例が子宮体癌の卵巣転移(Case 1, 2), 3例(Case 3-5)が重複癌であった。SNP typing arrayの結果は5例中3例で両腫瘍でゲノムコピー数が完全に一致しており(Case 2-4), 1例では1部位のみの相違であった(Case 5)。残る1例では子宮体部と卵巣で完全に異なっていた(Case 1)。遺伝子変異検索では5例全例で変異が認められ、Case 1以外ではすべて両腫瘍で変異の部位が一致していたが、Case 1ではPTEN, PIK3CAとも変異の部位が異なっていた。以上より、Case 2-5を同一起源、Case 1を重複癌と診断した。病理診断との合致は1例のみであった。【結論】SNP Typing Arrayを用いたゲノムコピー数解析診断は既報の遺伝子変異検索を組み合わせた結果に矛盾しないことが確認された。手技的、視覚的な鑑別の容易さの利点を考慮すると、SNP Typing Arrayは子宮体部・卵巣同時発生癌の起源を探求する魅力的な次世代の新規診断ツールであることが示された。

### K-11 SEREX法により同定された癌抗原MYEOV (myeloma overexpressed gene)の発現は子宮体癌において予後と相関する

慶應大<sup>1</sup>, 慶應大先端研細胞情報部門<sup>2</sup>

平尾薫丸<sup>1</sup>, 岩田 卓<sup>1</sup>, 藤井多久磨<sup>1</sup>, 西尾 浩<sup>1</sup>, 塚崎克己<sup>1</sup>, 藤田知信<sup>2</sup>, 河上 裕<sup>2</sup>, 青木大輔<sup>1</sup>, 吉村泰典<sup>1</sup>

【目的】癌免疫療法を行う上で、免疫原性を有しかつ癌特異的に高発現する標的分子の同定は重要である。今回、子宮体癌組織移植SCIDマウス血清を用いてSEREX法 (serological analysis of recombinant cDNA expression libraries)により候補遺伝子を同定し、その機能解析を行うとともに、子宮体癌における発現と患者予後との相関を検討した。【方法】(1)3種の体癌由来の細胞株(SNG-II/Ishikawa/HEC-IB)から作成したcDNAライブラリーを体癌組織移植SCIDマウス血清によってスクリーニングし、移植腫瘍内のB細胞により産生されたヒト抗体が認識する抗原を同定した。(2)RT-PCR法とGene Chipを用いて各種癌細胞株における発現解析を行い、同定した抗原の中から癌特異的に高発現する遺伝子を選択した。(3)選択した遺伝子の発現を子宮体癌細胞株でsiRNAにより抑制し、増殖能と運動能に与える影響を検討した。(4)類内膜腺癌46症例(G1:23例, G3:23例)での遺伝子発現を定量的RT-PCRにて評価し、無病再発期間および臨床病理学的因子との相関を調査した。本研究は倫理委員会承認され検体採取は書面での同意を得た。【成績】(1)50万クロンのフェージをスクリーニングし、15種の抗原を同定した。(2)このうちMYEOVはRT-PCR法で14種類中13の婦人科癌細胞株に発現し、Gene Chip解析では多くの癌細胞株で発現が高く、正常組織で低かった。(3)siRNAによるMYEOVの発現抑制では有意な運動能の低下を認めたと増殖能に変化はなかった。(4)MYEOV高発現群では無病再発期間が有意に短かった。【結論】MYEOVは子宮体癌において高発現する腫瘍抗原であるとともに運動能に寄与する予後因子であり、癌免疫療法や分子標的治療への応用が期待できる。

### K-12 子宮内膜癌におけるlipocalin2受容体SLC22A17発現の検討

信州大

宮本 強, 浅香亮一, 鈴木昭久, 高津亜希子, 鹿島大靖, 塩沢丹里

【目的】我々はlaser captured microdissection-microarray法を用いて正常子宮内膜に比べて内膜癌で発現が増強する因子としてlipocalin2 (LCN2)を見出した。LCN2発現は子宮内膜癌の悪性度と関連し、LCN2遺伝子導入によって内膜癌細胞の増殖能と浸潤能が亢進したが、その機能は十分には解明されていない。そこで近年LCN2の受容体として同定された solute carrier family 22, member 17 (以下 SLC22A17)の発現を検討した。【方法】患者の同意のもとに得られた正常子宮内膜6例内膜癌31例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を、抗SLC22A17抗体を用いて免疫染色し、結果を500細胞中の陽性細胞率 (positivity index, PI)として評価した。またLCN2発現との比較も行った。【成績】SLC22A17の発現部位は細胞膜および細胞質が主体であった。SLC22A17陽性染色は内膜癌でのみ観察され、Grade3症例(P=0.038), III+IV期症例(P=0.033)で有意に発現が亢進しており、PI $\geq$ 10以上の高発現症例では生存期間が有意に短縮した(P=0.037)。SLC22A17とLCN2のPIには強い正の相関が認められ(P<0.0005)、特に脈管侵襲や筋層浸潤部位には両者の陽性所見が観察された。【結論】SLC22A17はLCN2と協調して発現し、脈管侵襲や筋層浸潤などの亢進を介して癌の進展や悪性度の獲得に関与しており、LCN2/受容体系が内膜癌の新たな分子標的となりうる可能性が示唆された。