

P1-1-4 子宮体癌における制御性 T 細胞と予後との関連性の検討

慶應大

山上 亘, 進 伸幸, 野村弘行, 片岡史夫, 平沢 晃, 岩田 卓, 富永英一郎, 阪埜浩司, 津田浩史, 青木大輔, 吉村泰典

【目的】宿主抗腫瘍免疫は CD8⁺細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞が中心的役割を担っている。一方で制御性 T 細胞 (Treg) が免疫寛容を誘導する。Treg は CD4⁺T 細胞のサブセットの 1 つで、転写因子である FOXP3 がマーカー分子であるといわれている。子宮体癌における抗腫瘍免疫、特に Treg についての報告は数例を認めるのみで、いずれも FOXP3 の単染色のみを行い定量したものである。我々は CD4 および FOXP3 を共染色した新たな Treg の同定法を *in situ* で用い、子宮体癌組織におけるリンパ球浸潤と臨床病理学的因子と予後との関連性を検討した。【方法】本研究は同意を得て採取した子宮体癌 53 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片から連続切片を作成し、一次抗体として抗ヒト CD8 抗体、抗ヒト CD4 抗体、抗ヒト FOXP3 抗体を用いて蛍光多重免疫組織化学を行った。本研究では CD4⁺FOXP3⁺細胞を Treg として同定した。CD8⁺細胞、CD4⁺細胞、Treg の HPF 内平均出現数を算出、また Treg/CD8⁺比および Treg/CD4⁺比を算出し、これらと臨床病理学的因子および予後との関連性を検討した。【成績】CD8⁺細胞数、CD4⁺細胞数、Treg 数および Treg/CD8⁺および Treg/CD4⁺は進行癌で有意に増加し、さらに低分化型、脈管侵襲陽性例でも有意に増加していた。高 Treg 浸潤症例は低 Treg 浸潤症例に比して、また高 Treg/CD8⁺症例は低 Treg/CD8⁺症例に比して、それぞれ無病生存率は有意に低値であった ($p=0.028$, 0.044)。【結論】子宮体癌の腫瘍組織において Treg 数および Treg/CD8⁺細胞比が高い症例は Treg により抗腫瘍免疫が抑制される結果、予後不良になると考えられた。これらのパラメーターは子宮体癌の新たな予後因子になる可能性が示された。

P1-1-5 正常子宮内膜および子宮内膜癌における sirtuin 1 発現の検討

信州大

浅香亮一, 宮本 強, 鈴木昭久, 鹿島大靖, 塩沢丹里

【目的】NAD 依存性ヒストン脱アセチル化酵素である sirtuin 1 (SIRT1) は、長寿遺伝子として注目されており、正常組織においてはカロリー制限により発現が誘導され、細胞増殖の抑制、DNA 修復促進、酸化ストレス制御などに関与し癌抑制的に作用すると考えられている。一方、子宮内膜癌と肥満の関連はよく知られており、カロリー過剰摂取による SIRT1 活性の低下が、内膜癌発癌に関連している可能性が考えられる。そこで今回、正常子宮内膜および内膜癌における SIRT1 の発現の検討を行った。【方法】Body mass index (BMI) の明らかな患者から、同意を得て採取した内膜癌 49 例と正常内膜 20 例の組織切片に対し、抗 SIRT1 抗体を用いて免疫染色を行い、500 細胞中の陽性細胞の割合を Positivity Index (PI: 0-100) として評価検討した。また、子宮内膜癌細胞株における SIRT1 発現を RT-PCR およびウエスタンブロット法で検討した。【成績】SIRT1 染色は主に細胞質に認められた。正常内膜、癌組織いずれにおいても患者の BMI と SIRT1 発現の間に相関関係は認められなかったが、正常子宮内膜 (PI=9.7) に比較し、子宮内膜癌組織 (PI=30.3) で有意に SIRT1 発現が亢進していた ($p<0.01$)。一方、組織分化度や進行期での差はみられなかった。また、子宮内膜癌細胞株においても mRNA、タンパクともに SIRT1 の発現の亢進が確認された。【結論】SIRT1 はむしろ子宮内膜癌発癌に促進的に関与している可能性が示唆された。

P1-1-6 血漿中に流入する子宮体癌特異的 microRNAs の同定とその臨床的意義に関する検討

長崎大

城 大空, 三浦清徳, 平木宏一, 東島 愛, 阿部修平, 長谷川ゆり, 三浦生子, 嶋田貴子, 山崎健太郎, 増崎英明

【目的】私どもは、網羅的解析により正常子宮内膜と比較して子宮体癌組織で有意に発現量が変化する 8 種類の子宮体癌組織特異的 microRNAs (miRNAs: miR-21, miR-30a*, miR-205, miR-135b など) が存在することを明らかにした。今回、子宮体癌組織特異的 miRNAs のうち患者血漿中に流入し定量可能なものを同定し、子宮体癌の分子腫瘍マーカーとしての可能性について検討した。【方法】本研究は倫理委員会の承認を得た。子宮体癌患者 (患者群) 12 例の術前、術後の血漿および子宮内膜細胞診が正常であった 12 例 (対照群) の血漿を採取した。microRNA 抽出キットを用いて、それぞれの検体より RNA を抽出した。子宮体癌組織特異的 miRNAs に特異的なプローブキットは、アプライドバイオシステムの TaqMan[®] MicroRNA Assays を用いた。母体血漿中の cell-free 子宮体癌組織特異的 miRNA 流入量は、ABI7900sequence detection system を用いた RT-PCR 法で定量され、術前の対照群における流入量を基準にした MoM 値として算出された。手術前後の患者群における流入量を比較検討し、P 値が 0.05 未満を有意差ありと判定した (Mann-Whitney U test)。【成績】8 種類の子宮体癌組織特異的 miRNAs のうち、miR-135b および miR-205 の患者群において流入量は対照群におけるそれと比較して有意に増加していた。miR-135b および miR-205 の患者群における術前の流入量の MoM 値はそれぞれ 5.82 および 5.12、術後のそれは 0.062 および 0.56 であった (いずれも $p<0.01$)。【結論】患者血漿中に流入している子宮体癌特異的 miRNAs (miR-135b および miR-205) が存在し、それらには子宮体癌の分子腫瘍マーカーとしての可能性がある。