

P1-2-2 血清中 miR-1275 は子宮体がん早期診断の新規バイオマーカーとなり得る

東京医大

佐々木徹, 西 洋孝, 永光雄造, 高江洲陽太郎, 中山大栄, 佐川泰一, 寺内文敏, 井坂恵一

【目的】現在、子宮体がんの腫瘍マーカーとしてCA125が用いられているが、特異度・感度ともに低く早期診断には不向きである。子宮内膜細胞診の正診率も決して満足すべきレベルではなく、より低侵襲な早期診断法の確立が望まれている。miRNA (miRNA) は20-25塩基程度の短鎖RNAで、遺伝子発現の制御などに重要な役割を果たしている。このmiRNAの発現パターンががんを含む種々の疾患で変化することが明らかになってきており、がんの診断、治療に関するバイオマーカーとして有望視されている。子宮体がんの早期診断を可能とするような血清中miRNAの探索・同定を行った。【方法】同意を得て採取された未治療の子宮体がん31例と健常者10例の血清からtotal RNAを抽出した。子宮体がん5例と健常者5例のtotal RNAをHy3/Hy5の2色にて蛍光標識を行い、EXIQON社のmiRCURY LNA microRNA Arrayを用いてmiRNA発現の網羅的解析を行った。2.5倍以上の発現の差異を認めたmiRNAを選択し、各検体におけるそれぞれのmiRNAをreal-time RT-PCR法にて定量解析し、各群間の比較、進行期や悪性度との相関性を調べた。【成績】アレイ解析では、miR-556-5p, miR-633, miR-4306およびmiR-1275の4種のmiRNAが健常者に比し高値であったが、realtime RT-PCR法ではmiR-1275のみが有意に高値であった ($p < 0.05$)。血清中miR-1275は進行期や悪性度との明らかな相関性を認めなかったが、I期の早期症例においても高値を示した。【結論】血清中miR-1275が、子宮体がん早期診断のバイオマーカーとなり得ることが示された。予後や治療の効果判定に有用か否か、症例を重ね検証中である。

P1-2-3 子宮内膜ポリープ悪性化に関連した p53 signature の意義

産業医大¹, 九州労災病院²川越俊典¹, 卜部理恵¹, 栗田智子¹, 鏡 誠治¹, 土岐尚之², 松浦祐介¹, 蜂須賀徹¹

【目的】閉経後子宮内膜ポリープ (post-P) は閉経前子宮内膜ポリープ (pre-P) より癌化しやすいことが報告されている。その原因を検索するために検討を加えた。【方法】41例のpre-P, 49例のpost-Pについてp53, エストロゲン受容体 (ER), Ki-67の発現を比較検討した。p53 signature (p53S) は免疫組織学的にp53蛋白を強発現する子宮内膜腺を、p53 positive gland (p53PG) はそれよりも低発現であるが、陽性と考えられる子宮内膜腺とした。TP53遺伝子変異についてはexon 5-8までを検索した。本研究は倫理委員会の承認のもとに行なわれている。【成績】pre-Pでは24例でp53PGのみ認め、post-Pでは18例のp53PGと6例のp53Sを認めた。Ki-67の増殖指数は31.4%, 37.1%であった。p53蛋白の発現とKi-67の増殖指数との相関関係はpre-Pでは有意な正の相関を認めたが ($r = 0.725, P < 0.001$), post-Pでは認めなかった。ERはすべてのpost-Pで陽性であった。TP53遺伝子変異は3例のp53Sと6例 (2例のpre-Pと4例のpost-P) のp53PGで検出され、p53Sの2例に変異を認めた。p53PGはすべてwild typeであった。【結論】post-Pは高い増殖指数を示したがp53の発現と相関せず、p53Sを有するポリープではTP53遺伝子変異を認めた。以上より、閉経前後では、エストロゲンなどの増殖刺激に対する反応が異なり、閉経後女性はp53機能が破綻しやすい可能性が示唆された。

P1-2-4 p53 高発現子宮内膜類内膜型腺癌の検討

産業医大

原田大史, 卜部理恵, 栗田智子, 鏡 誠治, 川越俊典, 松浦祐介, 蜂須賀徹

【目的】p53は子宮内膜漿液性腺癌に高発現することが知られているが、類内膜型腺癌にも発現することがある。今回p53高発現子宮内膜類内膜型腺癌について臨床病理学的に検討した。【方法】p53, エストロゲン受容体 (ER), Ki-67の免疫染色を1990年から2010年までに手術が行なわれた子宮内膜癌319例に対して行い組織型を再評価した。尚、本研究は患者へのインフォームドコンセントを得ている。【成績】免疫染色で組織型が変更されたのは1例 (漿液性腺癌から類内膜型腺癌) のみであった。組織型では類内膜型腺癌263例 (G1は147例, G2は77例, G3は38例), 漿液性腺癌30例, 明細胞癌8例, 癌肉腫18例であった。P53 labeling index (LI) が50%以上を示す例はG1:17例 (12%), G2:14例 (18%), G3:10例 (30%)であった。ERのLIを10%以上, Ki-67のLIを50%以上とすると、それぞれ88%, 78%, 30%と94%, 93%, 100%であった。平均年齢と累積生存率をp53陰性類内膜型腺癌, p53陽性類内膜型腺癌, 漿液性腺癌と比較するとそれぞれ57歳, 61歳, 69歳と87%, 72%, 33%であった。【結論】類内膜腺癌 (I型子宮内膜癌) と漿液性腺癌 (II型子宮内膜癌) には移行型があることが示された。移行型の悪性度はI型とII型の中間であり、発症年齢も中間であった。以上から子宮内膜癌のI型とII型は独立した組織発生ではなく、発症年齢に依存した連続した組織発生の中での表現型の違いである可能性が示唆された。