

P1-18-5 癌間質線維芽細胞における分泌型タンパクIGFBP6の発現低下により、子宮内膜癌はIGF2依存性増殖を獲得している

金沢大

水本泰成、京哲、毎田佳子、高倉正博、中村充宏、保野由紀子、井上正樹

【目的】子宮内膜癌において既存の細胞障害性治療による成績向上はプラトーに達した感がある。癌細胞をターゲットとした分子標的薬の研究は進んでいるが、明確な有効性を示すに至っていない。一方、癌の生存は周囲の微小環境に依存していることが明らかになってきている。子宮内膜癌における癌間質線維芽細胞(CAF)による癌の制御機構を明らかにし、CAFをターゲットとした治療戦略を検討する。【方法】3例の子宮体癌患者より採取・単離したCAFおよび正常内膜間質細胞(NF)の遺伝子発現をMicroarray解析し、共通して発現変化の認められる分子を同定する。同定した分子を介する癌の増殖能の変化、アポトーシス誘導などを内膜癌細胞株を用いたin vitro実験系にて評価する。当研究は院内倫理委員会の承認のもと、患者のインフォームド・コンセントを得て行った。【成績】解析した25000の遺伝子セットの中で内膜癌のCAFとNFの間に少なくとも1症例以上で2倍以上の発現差を認めた遺伝子は7466個であった。3例に共通して差異を認めた遺伝子は126個であった。CAFにおいて発現低下を認めた分泌型タンパクIGFBP6に着目した。In vitro実験系にて成長因子IGF2依存性に亢進する子宮内膜癌細胞株の増殖は、IGFBP6存在下にはキャンセルされた。【結論】癌間質線維芽細胞における分泌型タンパクIGFBP6の発現低下が、子宮内膜癌のIGF2依存性増殖に寄与している可能性が示唆された。癌細胞増殖をサポートする微小環境をターゲットとした治療法開発を進めていきたい。

P1-18-6 転写因子NF1Cは一塩基多型依存的にダイオキシン受容体の転写を抑制し、子宮内膜癌の増殖・浸潤を制御する

九州大¹、九州大環境発達医学センター²、九州がんセンター³浅野間和夫¹、恒松良祐¹、諸隈誠一²、福嶋恒太郎¹、小林裕明¹、齋藤俊章³、加藤聖子¹、和氣徳夫²

【目的】ダイオキシン受容体(AHR)を中心とした子宮内膜癌の癌化や進展に関わる新たな分子機構を明らかにする。【方法】AHRの転写調節領域を探ることにより、転写活性に関わる一塩基多型(SNP rs10249788、以下rSNPと呼ぶ)を見いだした。このrSNPを含む領域に結合する転写因子として、癌抑制遺伝子としての報告があるNF1Cに注目した。NF1CによるAHRの転写調節能を探った。内膜癌組織検体を用いてAHRとNF1Cの発現を調べた。さらに内膜癌細胞株を用いてNF1CとAHRの発現を操作し細胞増殖、浸潤能、運動能など(以上をまとめて腫瘍特性と呼ぶ)を検討した。さらに121人の内膜癌患者の血液を130人の健康対象群と比較し、rSNPの遺伝子型を検討した。生体検体は所属機関の倫理委員会の承認を得、インフォームドコンセントを得て採取した。【成績】NF1CはrSNPを含む領域に結合し、AHRの転写を抑制した。rSNPがCとTの場合でNF1CによるAHRの転写抑制能が異なり、Tの場合、Cに比べてrSNP領域への結合能と転写抑制能が低かった。正常内膜と比較すると癌組織でAHRの発現が高く、逆にNF1Cの発現は低かった。NF1Cの過剰発現は癌細胞の腫瘍特性を抑制し、NF1Cの発現抑制はこれを促進した。さらにAHRとNF1Cを同時に発現抑制すると腫瘍特性を抑制した。進行癌症例のrSNPは正常群に比べて有意に多くがT/Tの遺伝子型を有していた。【結論】子宮内膜癌で発現亢進しているAHRは腫瘍特性を促進させる。NF1CはAHRの転写を抑制し腫瘍特性を抑制する。その際rSNPがTの場合、NF1Cとの結合能が低く、NF1Cによる転写抑制能が低い。進行癌症例においてrSNPにT/T型が多いのはAHRによる癌の進展に対して有利に働いていると示唆される。

P1-18-7 子宮体癌患者末梢血由来DNAを用いたDNAミスマッチ修復遺伝子のメチル化解析～内膜の発癌におけるepimutationの関与～

慶應大

梅根紀代子、阪埜浩司、矢野倉恵、野上侑哉、辻浩介、増田健太、木須伊織、植木有紗、山上亘、進伸幸、青木大輔、吉村泰典

【目的】DNAミスマッチ修復(MMR)遺伝子であるMLH1、MSH2、MSH6の生殖細胞遺伝子変異はLynch症候群の原因であり、体癌の生涯発症リスクは28~60%と報告されている。最近、Lynch症候群の大腸癌患者の末梢血や正常組織の片側アレルにMLH1やMSH2のメチル化が検出された。この現象はepimutationと呼ばれ、新たな発癌機構として提唱されているが体癌を対象とした報告はない。我々は、体癌患者末梢血DNAを用い、体癌とMMRのepimutationとの関連を検討した。【方法】子宮体癌99例(発症年齢:27~77歳、組織型:類内膜癌89例、非類内膜癌10例)を対象とした。倫理委員会承認とICのもと患者末梢血からDNAを抽出し、MLH1、MSH2、MSH6それぞれのプロモーター領域のメチル化をPCR(MSP)法で解析した。メチル化を認めた症例に対しては、家族歴、MMR遺伝子の生殖細胞変異、癌部のマイクロサテライト不安定性(MSI)および免疫組織化学染色によるMMR蛋白の発現を解析した。【成績】体癌症例1/99例(1.0%)でMLH1のメチル化を認めた。50歳未満の若年発症に限定すればその頻度は1/32例(3.1%)であった。この1例は43歳発症で、大腸癌の重複を認めたが、Lynch症候群の改訂アムステルダム基準は満たさなかった。MMR遺伝子に生殖細胞変異は検出されなかったが、癌部はMSI陽性を示し、MLH1蛋白発現の低下を認めた。全例でMSH2とMSH6のメチル化は検出されなかった。【結論】子宮体癌患者の末梢血においてMLH1のメチル化が確認され、内膜の発癌にもMLH1のepimutationが関与する可能性が示唆された。若年例や癌集積性を示す体癌に対しては、MLH1の生殖細胞変異のみならず、epimutationも念頭にサーベイランスする必要がある。