

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 の間に少なくとも一症例以上で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, 福岡恒太郎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。