

P2-5-1 子宮体部原発癌肉腫における MET の発現

国立がん研究センター中央病院

隅藏智子, 小林真弓, 竹原也恵, 高橋健太, 石川光也, 池田俊一, 加藤友康

【目的】近年, 分子標的治療薬の標的として HGF (hepatocyte growth factor) を特異的リガンドとする受容体 MET が注目されており, 肺癌など様々な癌で MET の過剰発現と予後不良との相関が示されている。婦人科領域では, 子宮体癌や卵巣明細胞腺癌における過剰発現が予後不良との報告がされており, 悪性度の高い子宮体部原発癌肉腫における MET の発現を検討した。【方法】1997 年から 2010 年に手術を施行され子宮体部癌肉腫と診断された症例のうち, 当施設倫理委員会の承認と同意を得た 52 人を対象とした。癌腫成分, 肉腫成分, 非腫瘍組織各々から組織マイクロアレイ標本を作製し, 抗 MET 抗体を用いた免疫組織化学染色を行い, MET 蛋白の発現を陰性, 陽性 (2~3+) に分けて評価した。さらに MET 遺伝子のコピー数異常を DISH にて解析した。【成績】52 人の平均年齢は 62 歳, 同所性癌肉腫 29 人 (56%), 異所性癌肉腫 23 人 (44%) であった。MET 蛋白発現は, 癌腫成分陽性が 33 人 (63%), 肉腫成分陽性が 9 人 (17%) で, うち癌腫肉腫成分ともに陽性であったのは 8 人 (15%) であった。MET 遺伝子増幅は, 癌腫成分で 6 人 (12%), 肉腫成分で 11 人 (22%) にみられ, うち 3 人 (5.8%) は癌腫と肉腫の両成分に陽性であった。MET 遺伝子過剰増幅がみられたのは 5 人であり, いずれも異所性癌肉腫で, 全例肉腫成分で増幅がみられた。MET 蛋白発現および遺伝子増幅と予後との関連は認められなかった。【結論】子宮癌肉腫において MET 蛋白の発現は癌腫成分で高頻度に見られたが, 予後との相関はみいだせなかった。MET 遺伝子増幅は癌腫よりも肉腫成分に多くみられ, 異所性肉腫に限定していることから, 異所性肉腫成分の形成に MET 遺伝子が関与している可能性が示唆された。

P2-5-2 Prostaglandin J2 による子宮肉腫の細胞増殖抑制作用の検討

徳島大

河北貴子, 西村正人, 炬口恵理, 阿部彰子, 苛原 稔

【目的】Prostaglandin J2 (PGJ2) は peroxisome proliferator receptor (PPAR γ) agonist 作用を持ち, 腫瘍細胞やウイルスに対する強力な増殖抑制作用や, 平滑筋細胞の増殖抑制および分化誘導作用があることが報告されている。今回, PGJ2 の抗腫瘍効果と平滑筋細胞増殖の増殖抑制に着目し, 子宮肉腫の増殖抑制効果と作用機序について検討する。【方法】子宮肉腫細胞 (MES-SA, MES-SA/Dx5), 子宮平滑筋細胞 (SKN) を 1×10^4 cell になるようにまき, 48 時間培養する。その後, 1, 5, 10, 20, 50 μ g/ml の濃度の PGJ2 を添加した群と, 同濃度のシクリダゾン添加群と何も加えないコントロール (0.05% DMSO は添加) を 24hr 培養し, 細胞増殖は MTT アッセイを用いて確認した。また, 細胞増殖抑制の機序としてアポトーシスの有無を検討するためにカスパーゼ 3/7 活性測定と TUNEL 法を用いて検討した。ウエスタンブロットを用いてタンパクの動態についても検討した。【成績】MES-SA, MES-SA/Dx5, SKN いずれの細胞においても PGJ2 添加群では 10 μ g/ml 以上で濃度依存的に細胞増殖抑制を認めた。シクリダゾン添加群では有意な細胞増殖抑制は認めなかった。カスパーゼ 3/7 活性, TUNEL 法は濃度依存的に増加を認めた。ウエスタンブロットでは pFAK pERK1/2 の発現が濃度依存的に抑制された。【結論】PGJ2 は子宮肉腫細胞増殖抑制作用があることが確認された。増殖抑制機序としては, FAK-MAP キナーゼ経路におけるリン酸化阻害が示唆され, 子宮肉腫の新たな治療戦略の可能性が示唆された。

P2-5-3 早期発見と個別化治療を目指した子宮体部類内膜腺癌のゲノムワイドな遺伝子探索

がん研有明病院

杉山裕子, 荷見勝彦, 宇津木久仁子, 竹島信宏

【目的】子宮体癌は組織学的に類内膜腺癌とその他の組織型に 2 分され, 80% 以上が類内膜腺癌である。類内膜腺癌は, 内膜増殖症 (以下増殖症) が前癌病変と考えられ, その発がん過程にエストロゲンの刺激が関与すると考えられていた。しかし, 我々は, 類内膜腺癌は前癌病変とされる増殖症を伴うものと, 増殖症を伴わず de novo に発生するものの 2 種類があることを既に報告した。今回は, 類内膜腺癌に焦点を絞り, 増殖症の有無で発癌にかかわる原因遺伝子の違いを同定し, 類内膜腺癌の早期診断と個別化治療の可能性を探索することを目的とした。【方法】倫理委員会による承認と患者の同意を得て, 手術的に切除された子宮体部類内膜腺癌の臨床検体を後方視的に発現解析, 免疫染色, 全エクソンシーケンスにて検討した。【成績】1. 対象とした類内膜腺癌は, 増殖症を伴う (グループ 1) 104 例と, 増殖症を伴わない (グループ 2) 108 例の 2 グループに分類できた。2. 発現解析の結果, グループ 1, 2 は別のクラスターに分類された。グループ 1 ではエストロゲン受容体パスウェイの亢進が観察された。グループ 2 では, 細胞周期関連遺伝子群の亢進が観察された。3. 免疫染色にてグループ 1 で ER, PgR の発現亢進が観察された。4. 全エクソンシーケンス解析の結果, グループ 2 で変異が多くみられ, ドライバー遺伝子でもグループ 1, 2 で違いが見られた。【結論】類内膜腺癌はゲノム解析上, 増殖症の有無で 2 グループに分類され, グループに対応した早期発見と個別化治療の必要性が示唆された。