

P2-5-7 子宮内膜癌における MMR (mismatch repair) 遺伝子の発現と臨床病理学的因子との関連

帝京大¹, 帝京大病理²杉原 武¹, 中川俊介¹, 福井志保¹, 一瀬隆行¹, 竹下茂樹¹, 綾部琢哉¹, 笹島ゆう子²

【目的】子宮内膜癌は発癌因子や発生の分子機構の差から I 型と II 型に分類されている。I 型の発症には PTEN, K-Ras, β -catenin などの変異, mismatch repair (MMR) 遺伝子等が関与していることが知られている。また, 子宮内膜癌における hMLH1 のプロモーター領域の異常メチル化が PTEN 遺伝子のフレーム・シフト変異を起こすという報告もある。MMR 遺伝子である hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6 の発現と臨床病理学的因子および予後との関連を検討した。【方法】2003 年から 2012 年までに当院で手術を施行し, インフォームド・コンセントを得た子宮内膜癌患者 157 例を対象とした。各遺伝子の発現は免疫組織学的染色法にて評価した。hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6 と子宮内膜癌の臨床病理学的因子, p53 および PTEN 変異との差を χ^2 乗検定にて検定した。また, それぞれの生命予後, 再発予後については Cox-Hazard モデルを用い, log-rank 検定にて有意差を検討した。【成績】hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6 変異は, 検討した 157 例中それぞれ 37 例 (23.7%), 36 例 (23.1%), 6 例 (3.8%), 62 例 (39.7%) に認め, PTEN と p53 変異はそれぞれ 98 例 (62.8%), 26 例 (16.7%), に認めた。hMLH1, hPMS2 変異群に PTEN 変異が多く, p53 変異が少なかった。hMSH6 変異群に高分化組織型を多く認め, 非変異群と比べて生命予後は良好であった。【結論】MMR 遺伝子変異は高分化組織型, PTEN および p53 の変異の有無, 予後において, I 型内膜癌の特徴と関連していた。また, hMLH1 と PTEN の変異は相関を示し, 既存の報告で示されている分子メカニズムと矛盾しない結果であった。MMR 遺伝子変異が PTEN の変異を介して I 型内膜癌の発癌にかかわっている可能性が示唆された。

P2-5-8 子宮内膜癌に対する foretinib の抗腫瘍効果についての検討

大阪医大

古形祐平, 寺井義人, 宮本瞬輔, 前田和也, 芦原敬允, 田中智人, 藤原聡枝, 田中良道, 佐々木浩, 恒遠啓示, 大道正英

【目的】子宮内膜癌細胞の生存や増殖には, 細胞膜上に存在する受容体型チロシンキナーゼである MET (mesenchymal epithelial transition) と, MET のリガンドである HGF (hepatocyte growth factor) が関連している。近年様々な癌種において臨床試験が行われているチロシンキナーゼ阻害薬である foretinib の, 子宮内膜癌に対する抗腫瘍効果を検証した。【方法】悪性度の異なる子宮内膜癌細胞株 4 種 (ECC, hec-1A, hec-108, TEN) に foretinib を投与し, 細胞活性やアポトーシスの発現, 細胞増殖やアポトーシスに関わるタンパク質の発現を比較した。また MET を介する細胞増殖に必要な HGF をノックダウンすることにより細胞活性の変化やアポトーシスの発現などを検証し, HGF/MET による autocrine 機構を示した。さらにヌードマウスに子宮内膜癌細胞株 3 種 (ECC, hec-108, TEN) を皮下に植え付け, 3 週間の foretinib 経口投与後の抗腫瘍効果を検討した。【成績】子宮内膜癌細胞に foretinib を投与すると MET のリン酸化が抑制され, それに伴い p53 関連アポトーシスの活性化がみられた。また HGF をノックダウンさせた細胞でも同様にアポトーシスが誘引された。in vivo では, foretinib 経口投与群において腫瘍の縮小効果を認め, また摘出腫瘍の免疫染色でアポトーシス関連蛋白の発現増強を認めた。【結論】子宮内膜癌細胞の生存や増殖には, HGF/MET を介したシグナル伝達経路が必要であり, そのシグナル伝達を阻害することでアポトーシスが誘引され, 腫瘍の増殖が抑制されると考えられる。今回悪性度の異なる子宮内膜癌細胞すべてにおいて抗腫瘍効果がみられ, 今後難治性の子宮内膜癌に対する一つの治療法としての可能性が示唆された。

P2-5-9 子宮体癌の病因における FOXP1 遺伝子の関連性

弘前大

水沼慎人, 横山良仁, 重藤龍比古, 二神真行, 水沼英樹

【目的】FOXP1 遺伝子はフォークヘッド転写因子 (FOX) ファミリーの一つで, エストロゲン反応性の転写因子である。本研究の目的は正常子宮内膜や子宮体癌における FOXP1 の局在を調べ, さらに FOXP1 発現が子宮体癌にどのように関連しているかを検討することである。【方法】倫理委員会の承認を得た上で, 正常子宮内膜 8 例, 子宮内膜異型増殖症 (AEH) 8 例, 子宮体部類内膜腺癌 (EC) 59 例 (G1: 35 例, G2: 13 例, G3: 11 例) の検体における FOXP1, ER α , ER β の発現を免疫組織学的に調べた。また, 不死化正常子宮内膜間質細胞 (T HESCs) におけるエストロゲン存在下での ER α , FOXP1, KRAS, PTEN の発現をウエスタンブロット法にて解析した。さらに, T HESCs, 高分化子宮類内膜腺癌細胞 (ISHIKAWA), 低分化子宮類内膜腺癌細胞 (HEC-50B) に FOXP1 DNA や siRNA FOXP1 を導入した場合の ER α , FOXP1, KRAS, PTEN の発現の変化を解析した。【成績】AEH および EC G1, G2 では核での FOXP1 の発現は EC G3 に比べて有意に高率であった。また FOXP1 と ER α の発現は AEH と EC の全分化度で有意な相関関係を認めた。T HESCs において, エストロゲン暴露の時間依存および濃度依存性に FOXP1, KRAS の発現が増加した。また, FOXP1 DNA または siRNA を導入した T HESCs, ISHIKAWA, HEC-50B において KRAS の発現変化は FOXP1 の発現と一致した。一方, PTEN の発現は変化しなかった。【結論】FOXP1 は KRAS を介して子宮体癌の癌促進遺伝子として作用していることが示唆された。