

[ワークショップ1 / 子宮内膜症の癌化 Update (1) (疫学・自然史・病理・分子メカニズム)]

子宮内膜症性嚢胞由来卵巣癌における LOH の意義

- 1) 京都府立医科大学大学院女性生涯医科学
- 2) 京都府立医科大学大学院人体病理学
- 3) 中国青島大学医学院附属病院病理科
- 4) 中国青島大学医学院附属病院産婦人科

徐 冰¹⁾, 楠木 泉¹⁾, 濱田 新七²⁾, 趙 鵬³⁾
馬 小平⁴⁾, 北脇 城¹⁾

目 的

子宮内膜症性嚢胞の悪性転化は約0.7%とまれであり同定が困難であるため、これに伴う分子化学的変化はほとんど知られていない。そのため従来研究は主として内膜症合併卵巣癌を用いて行われてきたが、これらの所見は必ずしもそのまま悪性転化に適応することはできない。そこで今回われわれは、癌遺伝子の変異、loss of heterozygosity (LOH)、およびタンパク発現様式の変化について、子宮内膜症性嚢胞由来卵巣癌組織を用いて検討した。

方 法

症例は Sampson と Scott の病理組織学的悪性転化基準を満たし、明確な臨床病歴を示す卵巣癌12例とした。同一切片内で、内膜症、移行部、癌、および正常間質の各組織をマイクロダイセクションにより切り出した。抽出したDNAより目的の遺伝子を nested PCR により増幅し、蛍光ラベルしたマイクロサテライトマーカーを用いてキャピラリー電気泳動により LOH を解析した。免疫組織染色はストレプトアビジン-ビオチン法による。研究は倫理委員会の承認を得て行った。

成 績

6本の染色体上の13種のマイクロサテライトマーカーを用いて計31カ所の LOH を検出した。そのうち18カ所の LOH は癌病変においてのみ検出されたが、13カ所の LOH は癌、移行部、内膜症のいずれの病変にも検出された。9例 (75%) では染色体10q の PTEN 近傍に、8例 (66.7%) では染色体9q の p16INK4a 近傍に、6例 (50%) では染色体13q に LOH を認めた。しかし、主な癌抑制遺伝子の変異は、PTEN のエクソン2 と p53 のエクソン6 を1例の癌病変において認めたのみであった。免疫組織染色では、アロマトラーゼが内膜症と癌組織間で染色強度の差を認めた。しかし、ステロイド・レセプターの ER α , ER β , PgR, アポトーシス関連の FAS, FAS-Ligand, Bax, Bcl-2, そして癌関連の PTEN, P53, hMLH1, p16^{INK4a}, は、全例で内膜症、移行部、癌の間で染色性に差がなかった。

結 論

既知の癌抑制遺伝子の変異ではなく、候補となるいくつかの遺伝子座の LOH が、子宮内膜症性嚢胞の悪性転化の過程で、少なくとも部分的に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。