

卵巣子宮内膜症の癌化における mismatch repair (MMR) 異常の関与

信州大学医学部産科婦人科学教室

布施谷千穂, 堀内 晶子, 林 晶子, 鈴木 昭久
岡 賢二, 塩沢 丹里

目 的

卵巣子宮内膜症から卵巣癌の発生する可能性が注目されている。子宮内膜症は組織学的特徴から、発癌過程において子宮内膜癌との類似性が推測される。子宮内膜癌発生の初期にミスマッチ修復 (MMR) 異常が関与しているが、子宮内膜症における MMR 異常に関する検討はされていない。そこで、子宮内膜症、子宮内膜症から癌への移行像が認められた症例 (以下子宮内膜症合併卵巣癌)、卵巣癌における MMR 機構を検討した。また子宮内膜症は強い炎症反応を伴い、炎症性サイトカインの上昇が知られている。潰瘍性大腸炎で炎症性サイトカインが発癌に関与するという報告もあり、子宮内膜症をとりまく微小環境も癌化に関与している可能性が示唆される。そこで、*in vitro* で炎症性サイトカインによる MMR 蛋白発現の変化も検討した。

方 法

患者の同意を得て採取した子宮内膜症30例、子宮内膜症合併卵巣癌25例、明細胞腺癌14例、類内膜腺癌12例に対し、hMLH1, hMSH2 発現を免疫染色で検討し、200細胞中の陽性細胞数 (positivity index; PI) を評価した。これらのうち46例の DNA をマイクロダイセクション法で抽出し、Microsatellite instability (MSI) の有無と臨床病理学的因子との相関を解析した。また正常子宮内膜腺上皮細胞を炎症性サイトカイン存在下で培養し、MMR 発現変化を real

time RT-PCR 法, Western Blot 法で検討した。
成 績

hMLH1およびhMSH2のPIは、それぞれ子宮内膜症79, 89, 子宮内膜症合併卵巣癌の内臓癌部分72, 84, 癌部分42, 45, 卵巣癌29, 31となり、癌で有意に低下していた。MSI 陽性率は、子宮内膜症4/16 (25%), 子宮内膜症合併卵巣癌の内臓癌部分3/13 (23%), 癌部分6/13 (46%), 卵巣癌8/17 (47%) と癌で高頻度であった。子宮内膜症のなかでも MMR 発現が低い症例で MSI 陽性であり、また子宮内膜症合併明細胞腺癌の2例で、内臓癌部分と癌部分ともに MMR 発現低下, MSI 陽性であった。In vitro で、正常子宮内膜腺上皮細胞を TNF- α と IL-6 存在下で培養したところ、添加24時間後は hMLH1, hMSH2 発現が増強したが、72時間以降は hMLH1, hMSH2 ともにコントロールに比べ発現が抑制された。

結 論

子宮内膜症で既に MMR 機構の異常が存在し、明細胞腺癌および類内膜腺癌で MMR 蛋白発現低下および MSI 高頻度であったことから、子宮内膜症の癌化に MMR 機構の異常が関与している可能性が示唆された。また *in vitro* の検討で、MMR 発現は TNF- α および IL-6 添加長期培養で低下する可能性が示された。これらより、慢性炎症下では、MMR 機構に異常を生じる可能性があり、今後さらなる検討が必要だと考えられた。