慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	子宮体癌におけるDNAミスマッチ修復遺伝子異常とマイクロサテライト不安定性の解析
Sub Title	
Author	阪埜, 浩司(Banno, Koji)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.12-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0012

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

子宮体癌におけるDNAミスマッチ修復遺伝子異常とマイクロサテライト不安定性の解析

阪　埜　　浩　司

内容の要旨

【目的】子宮体癌は近年増加傾向にあるが、その発癌機構はいまだ解明されていない。家族性腫瘍である遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）の患者において、子宮体癌が高率に合併する事実から、子宮体癌の一部が家族性腫瘍であることが明らかとなったが、その報告は極めて少なく、病態や臨床病理学的特徴は全く不明である。本研究では、HNPCCの原因遺伝子であるDNAミスマッチ修復（MMR）遺伝子の異常に注目して、家族性子宮体癌の頻度および病態を分子疫学的に明らかにすることを目的とした。

【方法】1991年～2002年に当科にて治療を行った子宮体癌385例を対象に家族歴などの疫学的調査を実施した。さらに、同意の得られた39例に対し、MMR遺伝子である*hMLH1*遺伝子と*hMSH2*遺伝子に注目し、マイクロサテライト不安定性（MSI）解析、蛋白発現解析、生殖細胞変異解析を実施し、家族性子宮体癌の病態とMMR遺伝子異常との関連を検討した。

【結果・考察】子宮体癌385例を対象とした家系調査により２例（0.5%）のHNPCCの診断基準（新アムステルダム基準）をみたす家族性子宮体癌家系を同定した。

子宮体癌39例を対象としたMSI解析の結果、12例（30.7%）がMSI陽性と判定された。このMSI陽性率は他臓器癌にくらべ高く、子宮体癌の発癌にMMR異常が深く関与していることが示唆された。また、MSI陽性子宮体癌においてはG2、G3腺癌が多い傾向を示した（p＝0.09）。この結果は、MMR異常による発癌機構が高エストロゲン状態などの環境因子によるとされる多くの子宮体癌の発癌機構とは異なる可能性を示唆した。さらに、MSI陽性子宮体癌8/12例（66.7%）において抗hMLH1抗体の染色性の消失が認められ、統計学的にMSI陽性子宮体癌とhMLH1蛋白の発現低下との関連性が示された（p＝0.0012）。この結果より、hMLH1蛋白の免疫染色がMSIの簡便な検出法として代用できる可能性が示された。

MSI陽性子宮体癌12例を対象としたMMR遺伝子の生殖細胞変異解析の結果、３例において*hMSH2*遺伝子のコドン688のatgがata（MetがIle）への１塩基変異、コドン390のcttがttt（LeuがPhe）への１塩基変異および*hMLH1*遺伝子のコドン100のナンセンス変異（ArgがStopコドン）を検出した。しかし、いずれの症例も家系内癌集積性を認めたものの新アムステルダム基準は満たしていなかった。

【結論】新アムステルダム基準では我が国の家族性子宮体癌の一部しか抽出できず、さらに多くの家族性子宮体癌症例が存在していることが明らかとなった。家族性子宮体癌の診断として、新アムステルダム基準を満たさない症例であってもMSI陽性および家系内癌集積がある症例に対してはMMR遺伝子による遺伝子診断は有意義と考えられた。

論文審査の要旨

子宮体癌は近年、罹患数が増加傾向を示し全子宮癌の約４割を占めているが、その発癌機構は不明な点が多い。本研究では、子宮体癌を家族性腫瘍である遺伝性非ポリポーシス大腸癌（HNPCC）関連腫瘍としてとらえ、原因遺伝子であるDNAミスマッチ修復（MMR）遺伝子である*hMSH2*、*hMLH1*遺伝子の異常とマイクロサテライト不安定性（MSI）との関連性を解析した。385例の子宮体癌症例に家系調査を実施し、HNPCCの新臨床診断基準をみたす２家系（0.5%）を同定した。次に、子宮体癌39例を対象にMSI解析を実施し、12例（30.7%）にMSI陽性を認めた。このMSI陽性体癌はG2およびG3腺癌が多い傾向（p＝0.09）と高頻度なhMLH1蛋白の発現低下（66.7%）を示した。これらMSI陽性症例に対し、*hMSH2*、*hMLH1*遺伝子の生殖細胞変異を解析した。その結果12例中２例で*hMSH2*遺伝子のミスセンス変異と１例で*hMLH1*遺伝子のナンセンス変異を検出した。いずれの症例もHNPCCの新臨床診断基準をみたしておらず、現在の診断基準をみたさないさらに多くのHNPCC関連の家族性子宮体癌が存在していることが示唆された。

審査では、MMR遺伝子異常とMSI解析が中心の本論文の主旨より表題を一部修正するべきとの指摘がなされた。次に現在６種同定されているヒトMMR遺伝子のなかで*hMSH2*、*hMLH1*遺伝子の２種を選定した理由が質問され、HNPCCにおいて*hMSH2*、*hMLH1*遺伝子の生殖細胞変異が６割を占めているとの報告に基づき選定したと回答された。また、本研究で検出された生殖細胞変異が機能的変異といえるかとの質問がなされ、文献的にもHNPCC症例で報告されている遺伝子変異であること、日本人の遺伝子多型として報告されていないこと、免疫組織化学的に蛋白発現の低下を認めていることなどから機能的変異と推察していると回答された。MSI陽性子宮体癌が他臓器癌にくらべて高頻度な理由について質問がなされ、子宮体癌の発癌においてはむしろgeneticでない、*hMLH1*遺伝子のメチル化に代表されるepigeneticな変化が大きく影響していることが予想され、MSI陽性体癌が若年発症や重複癌の傾向を示さない事実もこの理由で説明できると回答された。さらにHNPCCの新臨床診断基準の問題点について質問され、我が国のHNPCCに多く合併する胃癌、卵巣癌をHNPCC関連腫瘍として追加することが重要と認識していると回答された。

以上より本研究は他のMMR遺伝子の関与や子宮体癌の発癌に寄与するMSIの標的遺伝子の解明など今後検討するべき課題を残しているものの、子宮体癌におけるMMR遺伝子異常の関与を明らかとし、我が国における家族性腫瘍としての子宮体癌に関して新たな知見を示した価値のある論文と評価された。

論文審査担当者　主査　産婦人科学　野澤　志朗
　産婦人科学　吉村　泰典　　分子生物学　清水　信義
　　病理学　坂元　亨宇
学力確認担当者：
　審査委員長：吉村　泰典

試問日：平成16年２月19日