

学位授与番号	乙第 1621 号
学位授与年月日	平成 18 年 4 月 19 日
氏 名	杉山 裕子
学位論文題目	A Large-Scale Gene Expression Comparison of Microdissected, Small-Sized Endometrial Cancers with or without Hyperplasia Matched to Same-Patient Normal Tissue (内膜増殖症を伴う場合と伴わない場合の微小な子宮体癌における遺伝子発現プロファイルの解析—正常子宮内膜と比較して—)
論文審査委員	主 査 教 授 井上 正樹 副 査 教 授 金子 周一 並木 幹夫

内容の要旨及び審査の結果の要旨

子宮体部癌は過剰なエストロゲンを背景として発生する群（I 型）とエストロゲン非依存性の（II 型）に分類される。I 型子宮体癌は周囲に内膜増殖症を伴うが、II 型は伴わない。本研究では、I 型・II 型子宮体癌の発癌初期における I 型・II 型体癌の遺伝子発現プロファイルの相違を明らかにすることにより、発癌に絡む早期変化を示す遺伝子群の解析を行い癌の早期発見・早期治療に寄与することを目的とした。方法は、手術で摘出された子宮体部の全割標本を作成し腫瘍径が 10 mm 以下の微小な癌であると確認された 21 例を対象とした。内膜増殖症を伴う I 型が 10 例、内膜増殖症を伴わない II 型が 11 例であった。それぞれの症例の癌部、非癌部より Laser Capture Microdissection 法を用いて、癌の腺管部と同一症例の正常の内膜腺管をそれぞれ周囲の間質細胞が混じらないように選択的に採取し RNA を抽出した。次いで、T7-RNA ポリメラーゼを用いた mRNA 増幅法を施行し、発現アレイ法により癌部と非癌部の差別的発現強度比を求め、I 型・II 型体癌間で t 検定を施行し、有意差のあった遺伝子を抽出した。結果は、I 型の癌部で正常内膜に比べ発現亢進を認めた遺伝子を 45 個認めた。II 型では 24 個であった。一部の遺伝子の発現を免疫組織学的にも確認できた。すなわち、Laser Capture Microdissection 法と発現アレイ法の併用により、微小な子宮体癌 I 型・II 型それぞれにおいて特徴的な発現を示す遺伝子群を抽出することができた。これら遺伝子群の解析により早期変化に関与する遺伝子を特定し早期遺伝子診断の道が開けた。

本研究によってエストロゲン依存性癌（I 型）と、非依存性癌（II 型）の 2 種類の体部癌において、遺伝子発現パターン変化の相違、すなわち、異なる発癌機構、異なる癌進展機構の存在の可能性が示された。大腸癌では、腺腫から発生するものと de novo に発生するものとの 2 種類があり、段階的な遺伝子変異も証明されている。体癌においてもこのような段階的遺伝子変異を転写産物のパターンから推定できると考えられる。本研究の結果をもとに将来的には子宮体癌早期診断、発癌高リスク群の発見、治療後の再発予知マーカーとして臨床的に応用できると考えられる。また、I 型と II 型との発生機構に基づいた個別的な治療法、いわゆるテーラーメイド医療への糸口になると考えられ、トランスレーショナルな研究として本研究の意義は非常に大きく、学位授与に値する。