

審査の結果の要旨

氏名 星本和種

本研究は、ホルモンレセプター (特に AR)、細胞接着分子である E-cadherin, β -catenin, CD44, 細胞周期関連蛋白である p53, pRb, p16, cyclin D1, cyclin E と臨床病理学的因子との関連を検索し、特に予後についてこれらの蛋白の発現異常がどの程度関与しているかを明らかにすることを目的としたものであり、下記の結果を得ている。

1. 予後に関連がみられたものは、ER, E-cadherin, β -catenin, CD44v3, CD44v6, pRb, p16, p53 であった。興味深いことに、癌抑制遺伝子産物である pRb, p16 については、非発現例ではなく、過剰発現例の予後が不良であることが示された。
2. ER については grade, 筋層浸潤や脈管侵襲などの浸潤因子、リンパ節転移と逆相関することにより、陽性例が予後良好となっているものと思われる。E-cadherin についても grade, 浸潤との関連がみられ、 β -catenin の核内発現と CD44v3 はリンパ節転移との関連がみられるため、予後への影響はこれらの因子を介したものと考えられる。同様に、pRb は浸潤と、p16 はリンパ節転移と、p53 は grade, 浸潤, リンパ節転移との関連がみられた。しかし、 β -catenin の細胞膜発現と CD44v6 は臨床病理学的因子との関連がみられず、独立した予後因子であると考えられた。各分野における比例ハザードモデルで有意な予後規定因子のハザード比を比較した結果、ハザード比の高い順に p53, CD44v6, pRb, リンパ節転移であった。従来から指摘されている p53, リンパ節転移の他に CD44v6, pRb も新たな予後規定因子として有用であり、生検材料などを用いた検討に応用されることが期待される。
3. AR については ER と同様に、その発現が子宮体癌の発生, 浸潤, 転移に関連しているものの、予後に有意差はみられなかった。しかし、類内膜癌 G1 の患者群やリンパ節転移陰性

類内膜癌患者群に限局して検討すると、AR 強陽性例は、脈管侵襲に乏しいにも関わらず有意に予後不良であった。この理由には、AR 強陽性例で細胞増殖能力が高い傾向にあることが考えられたが明らかでなく、今後の研究を要する。しかし予後良好と考えられている G1 群やリンパ節転移陰性群の中で予後不良群を選別することは有益であり、特に類内膜癌 G1 の診断は生検でも可能であることから、G1 において AR が強陽性であることは、予後が不良であることを推測するのに有意義であると考えられた。また乳癌の研究で AR 陽性群は hormone 療法への感受性が高いと報告されており、追加療法を選択する上でも有用であると考えられる。

4. CD44v3 陽性例、CD44v6 強陽性例、細胞膜の β -catenin 染色陰性例は筋層浸潤を伴う癌のみで見られ、子宮内膜増殖症や内膜内癌にはみられなかった。従って、CD44v3 の発現、CD44v6 の強い発現、細胞膜の β -catenin の欠失は、生検の段階での癌の診断や浸潤の予想に有用であると考えられた。

以上、本論文は ER, E-cadherin, β -catenin, CD44v3, CD44v6, pRb, p16, p53 が予後に関連がみられることを明らかにした。子宮体癌では、AR や細胞接着分子、細胞周期関連蛋白に関する研究は少なく、これらの因子と予後に関する報告はほとんどない。本研究は、予後に関して高悪性度群を抽出し治療を計画する上で重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。