

審査の結果の要旨

氏名 細井 敦子

本研究は日本における婦人科領域で最も多い腫瘍である子宮体癌の中で約7割を占める低異型度類内膜癌において、浸潤形態に着目し、再発リスクおよび予後予測因子として有用であると考えられる硬性浸潤の臨床病理学的、分子生物学的特徴を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 筋層へ分け入るような侵入性浸潤を示し、腫瘍周囲間質の変化と浸潤先進部での腫瘍腺管の変形がともに認められる浸潤を硬性浸潤と定義し、硬性浸潤の有無による臨床病理学的特徴を比較した。硬性浸潤を認める症例は、1/2以上の筋層浸潤、静脈やリンパ管などの脈管侵襲、リンパ節転移、子宮頸部浸潤を多く認め、多数のリスク因子と相関することが示された。
2. 無再発生存期間解析を行ったところ、硬性浸潤を認める症例は無再発生存率の低下を認め、特に病期 IA の早期例で顕著になり、病期 IB 以降の進行例では差は認められなかった。術後治療の有無での比較では、術後治療を行った症例群では硬性浸潤の有無で無再発生存率に差は認められなかったが、術後治療を行わなかった症例群では硬性浸潤を認めた症例の無再発生存率が有意に低下していた。病期 IB 以上では術後療法を行うことが多く、硬性浸潤の有無で無再発生存率に差が出なかったことが説明される。硬性浸潤は早期例での再発に関わり、治療方針の選択において重要な因子であることが示された。
3. 子宮体癌の網羅的遺伝子解析が行われ、The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA)では分子生物学的特徴により POLE(ultramutated)、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instable: MSI)(hypermuted)、低コピー数異常(CNL: copy-number low)、高コピー数異常(CNH: copy-number high)4つのサブグループに分類している。ミスマッチ修復タンパク4種(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)と p53 の免疫染色および POLE 遺伝子解析を行うことで、網羅解析に代わる簡易的手法での分子生物学的サブグループ分類を行った。第1段階でミスマッチ修復タンパクの発現消失例を MSI 群に振り分け、第2段階で POLE 遺伝子変異例を POLE 群に、第3段階で p53 の発現が異常型を CNH 群に、野生型を CNL 群に振り分けた。網羅解析での分類と簡易法での分類に矛盾はなく、簡易法での分類の妥当性が示された。
4. POLE 遺伝子解析では、13.8%にアミノ酸置換を伴う変異を認め、過去の報告と同程度であった。POLE 遺伝子変異を有する POLE 群ではその他の症例(非 POLE 群)に比べ硬性浸潤を認める頻度が有意に低かった。硬性浸潤を認める症例は POLE 群に属す

る可能性が低く、形態的に分子生物学的特徴を推測する一助になりうることが示された。

5. 低異型度類内膜癌症例において簡易法による分子生物学的サブグループ分類を行い、組織型および組織グレードを合わせた TCGA のデータと比較した。本研究と TCGA とで 4 群の分布に有意な差は認めなかったが、無再発生存期間解析では異なる傾向となった。これは母集団の規模や組織グレードの比率が異なるためと考えられる。硬性浸潤を認める症例では POLE 群の比率が極端に低い、硬性浸潤の有無で 4 群の分布に有意な差は認められず、腫瘍細胞の分子生物学的因子だけでは説明がつかないことが示された。上皮間質転換など腫瘍間質も含めた検討が必要であると考えられた。

以上、本論文は子宮体部の低異型度類内膜癌において、浸潤形態に着目した臨床病理学的特徴の検討から、硬性浸潤という特殊な浸潤形態が再発リスクを上昇させ、早期例での治療選択において重要な指標であることを示した。分子生物学的な検討では硬性浸潤とサブグループの関係性は見出されなかったが、低異型度類内膜癌の予後不良因子の解明に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。