

博士論文（要約）

子宮体部の低異型度類内膜癌における浸潤形態と予後

細 井 敦 子

【背景】 子宮体癌は日本を含む先進国において婦人科領域で最も多い腫瘍であり、有病率は増加している。日本では 2012 年に約 13,600 人が新たに子宮体癌と診断され、女性では 5 番目に多い癌である。組織型は主に類内膜癌、漿液性癌、粘液性癌、明細胞癌からなり、低異型度の類内膜癌が最も多く占めている。9 割の患者が不正性器出血を契機に見つかり、全組織型での 5 年生存率は 84% で、低異型度類内膜癌に限定すると 5 年生存率は 94% と予後良好な経過をたどる。

組織型ごとに頻度の高い遺伝子異常も明らかになりつつあり、The Cancer Genome Atlas Research Network (TCGA)により発表された統合的遺伝子解析の結果から、子宮体癌は POLE(ultramutated)、マイクロサテライト不安定性(microsatellite instable: MSI)(hypermutated)、低コピー数異常(CNL: copy-number low)、高コピー数異常(CNH: copy-number high)の 4 つのサブグループに分類された。予後良好な POLE 群、予後不良な CNH 群、中間の MSI 群と CNL 群というように予後との関係も示されている。

子宮体癌の大多数を占める低異型度(Grade 1,2)の類内膜癌は、概ね良好な経過をとることからリンパ節郭清の省略や術後補助療法を行わないなど縮小した治療が選択されることがあるが、再発・転移や腫瘍死を来すような不良な経過をとる症例は存在する。このような低異型度類内膜癌におけるリスク因子の解明は現在も続けられている。

浸潤先進部で腫瘍腺管の変形(腺管の歪曲、上皮の扁平化、断片化)を示す特徴的な浸潤形態を MELF (micocystic, elongated, fragmented)パターンと呼び、脈管侵襲のリスクを上げることが報告されて、MELF パターンに注目した研究が増えている。脈管侵襲やリンパ節転移などのリスク因子との関係が報告されているが、予後との関係は明らかになっていない。

【目的】 浸潤形態を含むリスク因子の解明や子宮体癌の分子生物学的解析は進められているが、浸潤形態と分子生物学的特徴との関係に言及した報告はまだない。婦人科領域で最も多い子宮体癌の内、最も多い組織型である低異型度類内膜癌の予後不良因子の解明を目指し、研究 1 で浸潤形態と予後との関係を検討し、研究 2 で分子生物学的特徴の比較・検討を行った。

研究 1「浸潤形態と予後との関係」

【材料と方法】 がん研究会有明病院で 2005 年から 2009 年に子宮全摘術が行われた子宮体癌症例を対象に研究を行った。Grade1,2 の低異型度類内膜癌 390 例の組織像を確認し、浸潤形態の評価を行った。腫瘍腺管が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(線維増生、粘液腫様変化)と浸潤部での腫瘍腺管の形態変化(腺管の歪曲、上皮の菲薄化)がともに認められる浸潤を硬性浸潤と定義した。

【結果】 硬性浸潤は 54 例、13.8%に見られた。硬性浸潤の存在は、深部浸潤傾向や脈管侵襲、リンパ節転移、進行した病期など様々なリスク因子との関係が認められた。硬性浸潤例で無再発生存率の低下が見られ、特に病期 IA の早期症例で顕著であった。術後治療が行われた症例では硬性浸潤の有無で再発に差は認めなかったが、術後治療が行われなかった症

例では硬性浸潤で無再発生存率の低下が見られた。全生存率、疾患特異的生存率では硬性浸潤の有無で差は認めなかった。

【考察】 硬性浸潤は早期例での再発に関わり、術後治療による予後の改善が期待される。適切な術後治療を選択するうえでも、硬性浸潤は重要な指標であると考えられる。

研究 2「硬性浸潤を示す子宮体部低異型度類内膜癌の分子生物学的特徴」

【材料と方法】 網羅解析に代わる簡易的手法を用いて分子生物学的サブグループ分類を行った。浸潤形態を評価した 390 例の内、腫瘍量が十分確保できる 383 例において、各ブロックの腫瘍部からコアを打ち抜いて Tissue microarray(TMA)を作製し、免疫染色にてミスマッチ修復(mismatch repair: MMR)タンパクおよび p53 の発現を評価した。またホルマリン固定パラフィン包埋(Formalin-fixed, Paraffin-embedded: FFPE)検体から腫瘍の DNA を抽出し、*POLE* 遺伝子解析を行った。

第 1 段階で、全症例を対象に MMR タンパク 4 種(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6)の発現を評価し、MMR タンパク発現が消失した症例を MSI 群に分類した。第 2 段階で、MSI 群に含まれない症例を対象に *POLE* 遺伝子解析を行い、アミノ酸置換を伴う *POLE* 遺伝子変異を認めた症例を POLE 群に分類した。第 3 段階で、MSI 群および POLE 群に属さない症例を対象に p53 の発現を評価し、p53 の発現が異常型のものを CNH 群、p53 の発現が野生型のものを CNL 群に分類した。

【結果】 MMR 発現消失例は 82 例(21.5%)に認められた。MSI 群に分類された症例は非 MSI 群の症例に対し高年齢で、リンパ管侵襲が多く、組織グレードが Grade 2 の症例が多く認められた。MSI 群の中でアムステルダム基準IIを満たす家族歴を有する「リンチ症候群疑い」症例を 4 例認め、孤発性疑い症例に対し年齢が低い傾向にあった。MSI 群と非 MSI 群との間で硬性浸潤の頻度に差はなく、再発や死亡とも差は認めなかった。

非 MSI 群で *POLE* 遺伝子変異は 39 例(13.8%)で認められた。*POLE* 遺伝子変異を有する POLE 群での硬性浸潤の頻度は 2.6%と、非 POLE 群での硬性浸潤の頻度の 16.0%に比べ有意に低かった($p = 0.0274$)。その他の病理組織学的因子は POLE 群と非 POLE 群で差は見られなかった。

CNH 群と CNL 群で各病理組織学的因子、再発率、硬性浸潤の頻度において有意な差はなかった。

簡易法での分子生物学的サブグループ分類では、POLE 群に 39 例(10.7%)、MSI 群に 82 例(22.5%)、CNH 群に 14 例(3.9%)、CNL 群に 229 例(62.9%)が分類された。この分布は組織型(類内膜癌)、組織グレード(Grade 1, 2)を揃えた TCGA での分布(POLE 群 6.4%、MSI 群 28.6%、CNH 群 5.0%、CNL 群 60.0%)と大きな違いは見られなかった($p = 0.2260$)。サブグループと臨床病理学的因子との関係では、CNH 群で Grade2 の症例が多く、CNL 群で Grade1 の症例が多く分布に差が見られた($p = 0.0023$)。他の因子ではサブグループ間で有意な差は認めなかった。硬性浸潤は POLE 群で少ない傾向にあるが、有意な差は認められなかった($p =$

0.0729)。無再発生存期間解析では、4 群で予後に有意な差は認めなかった($p = 0.6298$)。

【考察】 POLE 群は非 POLE 群に対し硬性浸潤の頻度が極端に低く、硬性浸潤を認める症例は POLE 群に属する可能性が低いと考えられ、形態的に分子生物学的特徴を推測する一助になり得る。

硬性浸潤とサブグループとの関係は、硬性浸潤例で POLE 群が少なく、その分 MSI 群、CNH 群、CNL 群の割合が高くなっているが、硬性浸潤の有無で 4 群の分布に有意な差は認めず、特定のサブグループに分類されることはなかった。低異型度類内膜癌ではサブグループでの予後予測が不十分な可能性があり、サブグループよりも病期や浸潤形態が予後に関わると考えられる。

【まとめ】 特徴的な形態をとる硬性浸潤が子宮体部の低異型度類内膜癌において癌の進展、再発の指標になることが本研究で明らかになった。硬性浸潤例での再発率は高いが、治療による予後の改善が見込め、早期例での術後治療の選択に重要と考えられる。一方、分子生物学的サブグループ毎の予後に有意な差は認めず、また硬性浸潤の有無でサブグループの分布に有意な差はなかった。硬性浸潤は、腫瘍細胞の因子だけでなく腫瘍間質の関与が示唆される。MELF は上皮間質転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)との関係が言われており、硬性浸潤の病態を明らかにするためにも、EMT に関わる因子やその他の腫瘍の浸潤・遊走に関わる因子の検索を進めていく必要がある。

硬性浸潤を含めた形態学的な特徴や遺伝子異常、分子異常を組み合わせることで、精度の高い予後予測を可能にすることが今後の研究課題である。