



| | |
|--------------|--|
| Title | Molecular Evidence That Most but not All Carcinosarcomas of the Uterus Are Combination Tumors |
| Author(s) | 千森, 弘子 |
| Citation | 大阪大学, 1998, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/41154 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|---------------|--|
| 氏 名 | 千 森 弘 子 |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (医 学) |
| 学 位 記 番 号 | 第 1 4 0 5 3 号 |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平 成 10 年 5 月 29 日 |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当 |
| 学 位 論 文 名 | Molecular Evidence That Most but not All Carcinosarcomas of the Uterus Are Combination Tumors (子宮癌肉腫の発生起源の解明) |
| 論 文 審 査 委 員 | (主査) 教 授 村 田 雄 二 (副査) 教 授 北 村 幸 彦 教 授 野 村 大 成 |

論 文 内 容 の 要 旨

[目的]

子宮癌肉腫は、癌と肉腫の混在した多種多様な組織像を示す稀な腫瘍である。その発生起源には、3つの説① Collision theory (癌と肉腫が独立発生し共存) ② Combination theory (癌と肉腫が共通の stem cell 起源) ③ Composition theory (肉腫様成分は間質の肉腫様化生) が提唱されている。これらの説の真否については形態学的研究を中心に超微形態、免疫組織化学染色法、組織培養等により検討されてきたが未だ結論を得ておらず、癌肉腫の悪性化に関与する遺伝子変化に関しても全く解明されていない。

本研究は、Androgen Receptor (AR) 遺伝子のメチル化による不活化を利用して、子宮癌肉腫の癌成分、肉腫成分のクロナリティー解析を行うとともに、癌発生の早期変化と考えられている *K-ras* と晩期変化の *p53* についても解析し、本腫瘍の発生起源を同定することを目的とした。

[方法]

子宮癌肉腫のパラフィン包埋病理標本から実体顕微鏡下に癌、肉腫、正常部分を区別して採取し、DNA を抽出した。

(1) X染色体の不活化を利用したクロナリティーの解析：X染色体上に存在するAR遺伝子の exon 1 には多型をもつ CAG タンデムリピートがあり、その近傍にメチル化認識制限酵素の切断認識部位が存在する。AR 遺伝子の領域を *Hpa* II で切断後、PCR 法で増幅すると、正常組織ではそれぞれのX染色体由来の大きさの異なった2種類の生成物ができるが、癌のように単一細胞由来の組織では、いずれかのX染色体由来の1種類の生成物しかできないという原理を利用して解析した。

(2) *K-ras* 癌遺伝子および *p53* 癌抑制遺伝子の突然変異を PCR-SSCP 法を用いて解析し、変異が疑われた症例については直接塩基配列決定法にて塩基配列を決定し変異を同定した。

(3) 免疫組織化学染色法を用いて p53 蛋白の発現を検討した。

(4) 上皮性マーカーである EMA と keratin および間葉成分のマーカーである vimentin と desmin の発現を免疫組

織化学染色法を用いて検討した。

[成績]

(1) 子宮癌肉腫25例中22例がARのヘテロ接合性を示しクロナリティ解析が可能であった。この22例全例で癌成分と肉腫成分がそれぞれ monoclonal pattern を示した。したがって composition theory は否定された。また、22例中3例では癌と肉腫でARの不活化パターンが異なり、癌と肉腫がそれぞれ独立して発生した、即ち collision theory に基づいて発生したことが明らかとなった。残りの19例は、不活化パターンは癌と肉腫で一致していた。

(2) *K-ras* の遺伝子変異は25例中6例(24%)に認められ、このうち5例は癌と肉腫で同一の変異を認めたが、1例は癌にのみ codon 12に GGT → GCT の変異を認めた。*p53* の遺伝子変異は25例中8例(32%)に認められ、exon 7に4例、exon 5とexon 8にそれぞれ2例ずつで、これらは全例癌と肉腫で遺伝子変異は一致した。

(3) 免疫組織化学染色法では、*p53*が両成分とも強陽性を示したものは7例(28%)で、*p53*の遺伝子変異と有意な相関を認めた ($p < 0.005$)。

(4) 免疫組織学的手法では、collision tumor と combination tumor は識別できなかった。

したがって、ARの解析により collision theory に基づいて発生していると考えられるものは25例中3例(12%)であった。25例中21例(84%)については、癌と肉腫でARの不活化パターン、*p53*および*K-ras*の遺伝子配列が一致したことより combination theory に基づいて発生したことが示唆された。なお、肉腫成分は全て monoclonal であったことより composition theory に基づくものは認めなかった。

[総括]

1. 分子生物学的手法を用いて子宮癌肉腫の発生起源を解明することにより、子宮癌肉腫の約85%は combination theory に基づき、約15%は collision theory に基づくことが解明された。
2. 子宮癌肉腫の発生起源を同定することは、治療指針を決定する上で役立つ。
3. 子宮癌肉腫の悪性化については、癌遺伝子 *K-ras*、癌抑制遺伝子 *p53* ともに高頻度に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

子宮癌肉腫は、同一腫瘍内に癌成分と肉腫成分が同時に存在した多種多様な組織像を示す腫瘍である。発生起源には従来より3つの説、すなわち collision theory, combination theory, composition theory が提唱されているが、これらの説の真否については解明されていなかった。本研究では、25例の子宮癌肉腫における発生起源を、世界で初めて分子生物学的手法を用いることにより解明した。

クロナリティ解析については、子宮癌肉腫の癌成分と肉腫成分から別々に抽出したDNAを用いて、Androgen Receptor (AR) 遺伝子のメチル化による不活化パターンを利用して解析した。癌と肉腫で不活化パターンが異なった症例は3例で、これらは癌と肉腫がそれぞれ独立して発生していること、即ち collision theory に基づくことが解明された。悪性化に関与する遺伝子変化については、癌抑制遺伝子 *p53* と癌遺伝子 *K-ras* の解析を行い、それぞれの遺伝子変異の頻度は32%と24%であった。AR 遺伝子の不活化パターンおよび *p53*, *K-ras* の遺伝子変異が癌と肉腫で一致した場合は、単一細胞から腫瘍が発生したという combination theory に基づいて発生した腫瘍であることが強く示唆された。本研究では、分子生物学的解析により、子宮癌肉腫の発生起源は、約85%は combination theory に基づくが、一部子宮癌肉腫は、collision theory に基づくことを解明した。

以上のことより、本研究は、子宮癌肉腫の悪性化に関与する遺伝子変化を解析するとともに、世界に先駆けて子宮癌肉腫の発生起源を解明した。本研究で用いた手法により、子宮癌肉腫の個々の症例における発生起源を明らかにすることが可能になり、将来的には、本腫瘍の治療の個別化が可能になると思われる。よって、博士(医学)の学位授与に値する。