



Title	fhit ALTERATIONS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA AND HYPERPLASIA
Author(s)	尾崎, 圭一郎
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/43171
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏名	尾崎圭一郎
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第16673号
学位授与年月日	平成14年3月8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	fhit ALTERATIONS IN ENDOMETRIAL CARCINOMA AND HYPERPLASIA (子宮体癌および子宮内膜増殖症における FHIT 遺伝子の関わり)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄二
	(副査) 教授 青笹 克之 教授 野村 大成

論文内容の要旨

【目的】

子宮内膜癌は近年、増加傾向を示している。子宮内膜癌の発生進展には、様々な遺伝子異常が関与していると考えられるが、未だその詳細は明らかにされていない。従来、子宮内膜癌において3番染色体短腕のヘテロ接合性消失が高頻度であることが報告されており、同部位に内膜癌発生に関与する癌抑制遺伝子の存在が疑われていた。

FHIT 遺伝子は3番染色体短腕にある癌抑制遺伝子として単離された。ゲノム DNA の大きさは1Mbpで、10個の EXON からなる。mRNA の大きさは1.1kbで、ヒト FHIT 蛋白は diadenosine triphosphate hydrolase である。様々な人腫瘍において FHIT 遺伝子 splicing 異常が報告されている。

私は、FHIT 遺伝子の子宮内膜癌発生過程における役割を明らかにすることを目的とし、解析を行った。

【方法】

大阪大学医学部附属病院産婦人科における手術症例より患者の同意のもと得られた正常子宮内膜組織10例、筋層組織10例、および子宮内膜癌組織39例（類内膜腺癌36例、漿液性腺癌2例、扁平上皮癌1例）を解析した。FHIT 遺伝子領域のヘテロ接合性消失の有無をマイクロサテライトマーカーを用い検出した。FHIT 遺伝子 mRNA 異常を RNA 抽出後 RT-PCR により EXON 3-10 (707bp) を增幅、異常バンドを検出した。また direct sequencing により異常の同定を行った。ゲノム DNA 構造異常を Southern-blot にて解析した。FHIT 蛋白発現の解析を子宮内膜増殖症23例（単純型内膜増殖症6例、複雑型内膜増殖症6例、異型内膜増殖症11例）も追加し免疫染色により検討した。FHIT 蛋白発現の程度はスコア化し、発現強度（1-3点）および発現細胞の割合（1-3点）の積（1-9点）とし、3点以下を発現の減弱あるいは消失とした。

【成績】

子宮内膜癌における FHIT 遺伝子領域へテロ接合性の消失は23-24%であり、これまでの報告と同様であった。正常子宮内膜、筋層においては FHIT 遺伝子 mRNA 異常を認めなかった（0/10、0/10）。子宮内膜癌では mRNA の発現の消失を15%（6/39）に認め、18%（7/39）に異常サイズの mRNA を認めた、また異常サイズの mRNA を認めた7例のうち4例は正常サイズの mRNA の発現を伴ったが、3例は正常 mRNA の発現が消失していた。mRNA 発現の消失または異常サイズの mRNA の発現をもつ症例の80%においてヘテロ接合性の消失を確認した。

異常サイズの mRNA を direct sequencing により同定した結果、EXON 4-6 の deletion を 3 例に、EXON 4-8 の deletion を 1 例に、EXON 5-7 の deletion および同部への 88bp insertion を 1 例に、EXON 5-8 の deletion を 2 例に認めたが、いずれも翻訳開始コドンをもつ EXON 5 の deletion を含んでおり、正常 FHIT 蛋白を code できないことが推測された。正常 mRNA の発現を伴わない異常サイズの mRNA を認めた 3 症例については Southern-blot 解析を行ったがゲノム DNA 構造異常は認めなかった。また正常 mRNA の発現の消失を組織型別に検討すると、類内膜腺癌 G1 1/16 例 (6%)、G2 5/9 例 (56%)、G3 3/8 例 (38%)、漿液性腺癌 0/2 例 (0%)、扁平上皮癌 0/1 例 (0%) であり、mRNA の発現の消失は類内膜腺癌高分化型に比べ低分化型に有意に多く認めた (G1 vs G2+G3 : p=0.0167)。

また、免疫染色をもちいた FHIT 蛋白発現の解析では、正常子宮内膜（増殖期 8 例、分泌期 5 例、萎縮内膜 5 例）および子宮内膜増殖症 23 例すべて強度の正常 FHIT 蛋白の発現を認めた。癌では正常 FHIT 蛋白発現の減弱あるいは消失を類内膜腺癌 G2 5/6 例 (83%)、G3 8/9 例 (89%) に認めたが、G1 0/10 例 (0%) および漿液性腺癌 0/2 例 (0%) では認めなかった。正常 FHIT 蛋白発現の減弱あるいは消失は類内膜腺癌低分化型に有意に高かった (G1 vs G2+G3 : p=0.00002)。

正常 mRNA 遺伝子発現の消失を認めた症例においては、すべて FHIT 蛋白の発現の減弱、あるいは消失を認めた。しかし、正常 FHIT mRNA の発現を認めた症例のなかには、正常 FHIT 蛋白の発現の減弱を認めた症例があることから、その異常の本体は alternative splicing あるいは post-transcriptional degradative mechanism によるものと推測された。

【総括】

正常 FHIT mRNA あるいは正常 FHIT 蛋白発現の消失が癌化に重要であり、特に、萎縮子宮内膜から de novo に発生する低分化型腺癌発症に大きな役割を担っていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

子宮内膜癌の発生進展には、さまざまな遺伝子異常が関与していると考えられているが、未だその詳細は明らかにされていない。

本論文において著者：尾崎圭一郎は、性格を異にする 2 つの子宮内膜癌に着目し、FHIT 遺伝子異常を詳細に解析した結果、癌抑制遺伝子である FHIT 遺伝子の不活性化は、萎縮子宮内膜から de novo に発生する低分化型腺癌 (type II) に特異的に認め、正常 FHIT 遺伝子 mRNA の消失、あるいは正常 FHIT 蛋白発現の減弱、消失が、癌の発生進展に重要な役割を担っていることをはじめて報告した。本論文は十分に新しい知見を含み、学位論文に値するものと認める。