

Title	Mutational Analysis of the PTEN Gene in Endometrial Carcinoma and Hyperplasia
Author(s)	孫, 紅波
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/43753
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	孫 紅 波
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 16900 号
学位授与年月日	平成14年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科外科系専攻
学位論文名	Mutational Analysis of the <i>PTEN</i> Gene in Endometrial Carcinoma and Hyperplasia (子宮内膜増殖症と子宮内膜癌における <i>PTEN</i> 遺伝子変異の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄二 (副査) 教授 野村 大成 教授 青笹 克之

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10番染色体長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。*PTEN* 遺伝子は10番染色体長腕にある癌抑制遺伝子として単離された。9個のエキソンからなり403個のアミノ酸をコードしている。様々なヒト腫瘍において *PTEN* 遺伝子の変異が報告されていた。私は、子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌について *PTEN* 遺伝子の変異を検索して、内膜癌発生のメカニズムを解明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及び生検症例より患者の同意のもと得られた子宮内膜増殖症組織73例(単純型子宮内膜増殖症24例、複雑型子宮内膜増殖症16例、複雑型子宮内膜異型増殖症33例)、子宮内膜癌組織57例(類内膜腺癌50例、漿液性腺癌4例、扁平上皮癌1例、小細胞癌1例、未分化癌1例)を解析した。11個のプライマーペアを用いて *PTEN* 遺伝子の9個のエキソンをそれぞれ増幅後、SSCP法(Singl Strand Conformation Polymorphism: 1本鎖DNA高次構造多型法)により遺伝子変異をスクリーニングした。突然変異が疑われた症例についてPCR産物をクローニングした後、塩基配列決定法にて変異を同定した。

【成績】

子宮内膜増殖症73例中7例、子宮内膜癌57例中14例に計24個の *PTEN* 遺伝子の突然変異を認めた。うち、子宮内膜癌2例と子宮内膜増殖症1例の計3例については2つの突然変異を認めた。突然変異の部位は exon1に1個、exon4に1個、exon5に5個、exon6に1個、exon7に11個、exon8に5個で、変異は exon5、7、8に集まる傾向がみられ、同部位で全体の88%を占めた。24個の突然変異のうち、12個はフレームシフト変異で、1塩基の欠失が3個、4塩基の欠失が2個、11塩基の欠失が1個、20塩基の欠失が1個で、1塩基の挿入を4個、8塩基挿入を1個認めた。24個の突然変異のうち、残りの12個は一塩基置換変異で、新しい終止コドンを作るナンセンス変異を9個、アミノ酸置換を起こすミスセンス変異を3個、アミノ酸変異を伴わないサイレント変異を1個認めた。12個の一塩基置換変異のうち

ち、transition は11個、transversion は1個であった。また *PTEN* の突然変異と組織型との相関を検討したところ、類内膜腺癌50例中13例（26%）、扁平上皮癌の1例（100%）に突然変異を認めたが、漿液性腺癌4例、小細胞癌1例、未分化癌1例には突然変異を認めなかった。また、子宮内膜癌の前癌病変と考えられている子宮内膜増殖症では、*PTEN* の突然変異を複雑型子宮内膜異型増殖症の33例中6例（18%）に認めたが、単純型子宮内膜増殖症では24例中1例のみ（4%）に変異を認め、複雑型子宮内膜増殖症の16例では変異を認めなかった。*PTEN* の突然変異と組織学的悪性度に相関は認めなかった。*PTEN* に変異をもつ14例の子宮内膜癌と *PTEN* に変異を持たない30例の子宮内膜癌の予後を比較したところ、変異をもつ子宮内膜癌の方が有意に予後が良かった。

【総括】

PTEN 遺伝子の変異は子宮内膜癌のなかでも、類内膜癌の発症に深く関与していることが示唆された。また *PTEN* 変異は子宮内膜異型増殖症ですでに高率に認められるため、内膜の癌化の初期変化であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

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。本研究は、子宮内膜増殖症及び子宮内膜癌について *PTEN* 遺伝子の変異を系統的に検索して、内膜癌発生のメカニズムを解明することを目的としたものである。大阪大学医学部附属病院産婦人科において手術及び生検にて得られた子宮内膜増殖症組織73例および子宮内膜癌組織57例を対象に PCR-SSCP 法により遺伝子変異をスクリーニングし、塩基配列決定法にて変異を同定した。その結果、本研究で以下の点を明らかにした。①子宮内膜増殖症73例中7例、子宮内膜癌57例中14例、子宮内膜異型増殖症33例中6例、異型を伴わない子宮内膜増殖症40例中1例に計24個の *PTEN* 遺伝子の突然変異を認めた。②突然変異は exon5、7、8に集束する傾向がみられ、同部位で全体の88%を占めた。③突然変異24個うち半数の12個はフレームシフト変異で、残りの12個は一塩基置換変異で、うち transition は11個、transversion は1個であった。④ *PTEN* の突然変異と組織学的悪性度に相関は認めなかったが、*PTEN* に突然変異の有無と予後の相関を検討したところ、変異をもつ子宮内膜癌の方が有意に予後良好であった。本研究によって *PTEN* 遺伝子の変異が類内膜癌の発症に深く関与していることが示唆された。また *PTEN* 変異は子宮内膜異型増殖症ですでに高率に認められるため、内膜の癌化の初期変化であると考えられた。本研究は、子宮内膜癌の病理病態解明のための基礎的、臨床的研究に大きく貢献するものであり、学位の授与に相当するものとする。