

Title	Mutations in the STK11 Gene Characterize Minimal Deviation Adenocarcinoma of the Uterine Cervix
Author(s)	倉垣, 千恵
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/46260
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

氏名	倉 垣 千 恵
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 19925 号
学位授与年月日	平成 18 年 2 月 20 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	Mutations in the <i>STK11</i> Gene Characterize Minimal Deviation Adenocarcinoma of the Uterine Cervix (子宮頸部悪性腺腫における <i>STK11</i> 遺伝子変異)
論文審査委員	(主査) 教授 村田 雄二 (副査) 教授 青笹 克之 教授 高井 義美

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕子宮頸部悪性腺腫は adenoma malignum または minimal deviation adenocarcinoma (MDA) と呼ばれる稀な婦人科疾患であり、その組織学的特徴から診断に苦慮する症例も多い。この子宮頸部悪性腺腫には Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) が約 10% 合併すると報告されている。1998 年 19 番染色体短腕 19 p 13.3 領域から *STK11* 遺伝子 (serine threonine kinase gene) が PJS の原因遺伝子として同定された後、同年 PJS を伴わない症例においても、19 番染色体短腕 19 p 13.3 近傍に Loss of heterozygosity (LOH) の頻度が高いことが報告され、PJS を伴わない子宮頸部悪性腺腫の原因遺伝子の存在が示唆された。そこで PJS を伴わない子宮頸部悪性腺腫 (sporadic MDA) 症例において、*STK11* 遺伝子変異を検索することにより、MDS に関する *STK11* 遺伝子の関与を明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績〕

・対象 大阪大学、京都大学、信州大学等にて術後 MDA と診断した症例を対象とした。各病理標本を組織学的に再検討し、組織診断者は臨床データ・遺伝子解析とは独立して診断した。MDA の診断は Kurman らの診断基準を用い、基準に合致した 9 例を low-grade MDA、基準にほぼ合致するが、一部に細胞異型と複雑な構造異型を有する 4 例を high-grade MDA と分類した。low-grade MDA に PJS 合併例は 2 例含まれており、sporadic MDA は 11 例 (low-grade : 7、high grade : 4) であった。MDA の初期像か否か議論のある、胃の幽門腺類似の腺管像を示す 5 症例を幽門腺化生と診断した。

対照群はこれら幽門腺化生 5 例のほか、腺癌 24 例 (粘液性 19、類内膜 4、明細胞 1)、扁平上皮癌 15 例、Nabothian cyst 2 例とし、PJS 症例 (low-grade MDA 2 例、粘液性腺癌 1 例) についても検討した。

・遺伝子変異検索 対象症例の病理薄切標本より、Laser micro dissection 法を用い病変部の腺細胞のみを採取した。DNA を抽出後、*STK11* 遺伝子の exon 1-9、*p53* 遺伝子の exon 5-8、*K-ras* 遺伝子の exon 1 の各 exon について PCR-SSCP 法によるスクリーニングを行い、変異バンドを有する症例を抽出し、cloning を行い塩基配列を同定した。対照群の腺癌・扁平上皮癌等についても同様に *STK11* 遺伝子の変異について検索を行った。

11 例の sporadic MDA 中 6 症例に *STK11* 遺伝子変異が検出された (missense mutation 5 例、point mutation 1 例)。*STK11* 遺伝子変異は粘液性腺癌の 5.3%、頸部腺癌全体の 2.6% に検出された。幽門腺化生、Nabothian cyst および

PJS 合併の MDA 2 症例には *STK11* 遺伝子の変異は見られず、PJS 合併の粘液性腺癌 1 症例においてのみ変異が認められた。

MDA 11 症例について *p53*, *K-ras* の各遺伝子変異は検出されなかった。

・免疫染色 MDA の診断として有用性が報告されている HIK1083 免疫染色を MDA 11 例、幽門腺化生 5 例、Nabothian cyst 2 例、腺癌 3 例、PJS 合併 MDA 2 例について施行した。遺伝子変異を検出した high-grade MDA 3 例すべて diffuse には染まらず、low-grade 5 例、幽門腺化生 4 例では、より diffuse に陽性を示したが、このうち *STK11* 遺伝子変異は、low-grade MDA 1 例のみに認められ、*STK11* 遺伝子変異の有無と HIK1083 染色パターンとの間には関連性が見られなかった。

・*STK11* 遺伝子の変異と予後 *STK11* 遺伝子の変異の有無と予後との関連を sporadic MDA 症例について検討した。遺伝子変異を有する群と有しない群の進行期には差を認めなかったが、変異を有す 6 例中 4 例は 2 年以内に死亡、生存 2 症例中 1 例は 4 年経過後再発治療を要しており、*STK11* 遺伝子の変異を有する群では、変異を有さない群に比し有意に予後不良であった。

[総括] *STK11* 遺伝子の変異は sporadic MDA の 55% に認められ、他の子宮頸部腺癌、扁平上皮癌と比較し有意に高率であり、*STK11* 遺伝子変異を有する症例では有意に予後不良であった。一方、HIK1083 免疫染色陽性であった幽門腺化生症例では、*STK11* 遺伝子の変異は検出されず、MDA の初期像を疑われる症例への *STK11* 遺伝子変異の関与は低いものと考えられた。*STK11* 遺伝子の変異の検出は MDA の診断ならびに予後の予測に有用である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

子宮頸部悪性腺腫 (minimal deviation adenocarcinoma (MDA)) は非常に高分化な腺癌であり、組織学的特徴から診断に苦慮する症例も多く、その 10% に Peutz-Jeghers Syndrome (PJS) を合併する。PJS の原因遺伝子である *STK11* 遺伝子について MDA への関与を明らかにする目的で遺伝子変異を検索した。

病理薄切標本より病変部腺細胞のみを採取し抽出した DNA を用い、*STK11* 遺伝子の exon 1-9 の遺伝子変異を検索した。*STK11* 遺伝子変異は sporadic MDA 11 例中 6 例に検出され、粘液性腺癌の 5.3%、頸部腺癌全体の 2.6% に検出された。一方幽門腺化生、Nabothian cyst には *STK11* 遺伝子の変異は見られず、また、MDA 11 症例について *p53*, *K-ras* の各遺伝子変異は検出されなかった。症例の転帰についての検討では、sporadic MDA 症例について、*STK11* 遺伝子の変異を有する群では、変異を有さない群に比し有意に予後不良であった。

以上より、*STK11* 遺伝子の変異は sporadic MDA の 55% に認められ、他の子宮頸部腺癌、扁平上皮癌と比較し有意に高率であること、*STK11* 遺伝子変異を有する症例では有意に予後不良であることが示され、*STK11* 遺伝子の変異の検出は MDA の診断ならびに予後の予測に有用である可能性が示唆された。この研究は学位の授与に値すると考えられる。