



Title	Alterations of the K-ras and p53 genes in Tamoxifen-Associated Endometrial Carcinoma
Author(s)	藤原, 和子
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49042
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。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	藤 原 和 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 2 1 8 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学 位 論 文 名	Alterations of the <i>K-ras</i> and <i>p53</i> genes in Tamoxifen-Associated Endometrial Carcinoma (タモキシフェンによって誘発された子宮内膜癌における、 <i>K-ras</i> 、 <i>p53</i> 遺伝子変異)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 木 村 正 (副査) 教 授 青 笹 克 之 教 授 藤 堂 剛

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

タモキシフェン (TAM) は SERM (non-steroidal selective-estrogen-receptor-modulator) の 1 種で乳癌に対する術後補助療法として長く使われてきた。TAM は乳腺に対し抗エストロゲン作用を示す一方、子宮内膜には弱いエストロゲン作用を示す。TAM を投与された閉経後の乳癌患者においてその投与期間と総投与量に比例して子宮内膜癌が 2 から 3 倍に増加することが報告されている。

TAM が子宮内膜癌を引き起こすメカニズムとして、弱いエストロゲン様作用による内膜に対する増殖促進効果との関連が従来考えられていた。一方 TAM はラット肝臓癌で変異原として作用することが示されており、ヒト子宮内膜においても同様に弱い genotoxic mechanism を介したイニシエーターとしての作用をおこしうと考えられるが、ヒト子宮内膜における遺伝子変異に関する報告は少ない。本研究ではまず TAM によって誘発された子宮内膜病変の病理学的特徴を解析し、次に *p53* 癌抑制遺伝子と *K-ras* 癌遺伝子の変異の頻度とその特徴を解析することにより、TAM による発癌機構を明らかにすることを目的とした。

〔 方 法 〕

乳癌患者で TAM を内服 (6 ~ 120 ケ月 ; 中央値 36 ケ月) の後、子宮内膜に病変を生じた 27 例を対象とした。年齢は 40-87 歳 (中央値 61 歳) で、23 例 (85%) は閉経後であった。子宮内膜ポリープ 4 例、類内膜型腺癌 18 例、漿液性腺癌 2 例、癌肉腫 3 例で、18 例の類内膜型腺癌のうち grade 1 (G1) が 8 例、G2 が 9 例、G3 が 1 例であった。

インフォームドコンセントを得た上で、ホルマリン固定した摘出子宮から腫瘍部分を採取し DNA を回収、*p53* の exon 5-8 と、*K-ras* の exon 1 の領域を PCR 増幅後、サブクローニングし、シーケンス解析を行った。

p53、*K-ras* 遺伝子変異の頻度及びパターンを TAM 投与歴のない子宮内膜癌における両遺伝子の頻度及びパターンについての過去の大阪大学の報告と比較した。

〔 成 績 〕

23 例の子宮内膜癌のうち G1 類内膜型腺癌 3 例（いずれも閉経後）は異型を伴わない単純型子宮内膜増殖症を併発し高エストロゲン背景が示唆されたが、他の 20 例は萎縮した内膜腺のみを伴い低エストロゲン背景が示唆された。子宮内膜増殖症を併発した 3 例は子宮内膜増殖症を併発しなかった症例より TAM 内服期間が比較的短かったが、有意差は認めなかった（20 ケ月 vs. 60 ケ月； $p=0.067$ ）。子宮内膜癌をエストロゲン依存型の予後が良好な組織型（G1-2 類内膜型腺癌、N：16 例）とエストロゲン非依存型で予後不良な組織型（G3 類内膜型腺癌、漿液性腺癌、癌肉腫、N：6 例）に分類すると、予後不良な組織型では予後良好な組織型より有意に TAM 内服期間が長かった（30 ケ月 vs. 61.5 ケ月； $p<0.05$ ）。

p53 の変異は 23 例の子宮内膜癌中 exon 5 に 3 例、exon 6 に 1 例、exon 7 に 2 例の計 6 例（26%）に認められたが、TAM 被爆のない内膜癌における *p53* 変異の頻度（45%）と比し有意差はなかった。また、*p53* 変異の頻度は予後良好な組織型よりも予後不良な組織型において有意に高かった（4/6 vs. 2/17； $p<0.036$ ）が、これも TAM 被爆のない内膜癌と同様の結果であった。TAM 内服期間については、*p53* の変異を認める症例では、変異を認めなかった症例よりも有意に長かった（62 ケ月 vs. 30 ケ月； $p=0.035$ ）

本研究では *p53* 変異のパターンに関しては、6 例中 2 例に G：C→A：T 変異を認めたが、いずれもメチル化をおこしやすい CpG 領域ではなかった。その他 insertion を 2 例、A；T→G：C を 1 例、A：T→C：G を 1 例認めた。一方 TAM 被爆のない子宮内膜癌における報告では G：C→A：T 変異はすべて CpG 領域であった。*p53* 変異と TAM 内服期間との関係から、TAM の長期内服が直接 *p53* を不活化させ、内膜における悪性変化をもたらす可能性があることが示唆された。一方、*K-ras* の変異は 2 例（7.4%、ともに G1 類内膜型腺癌）において認められた。特に類内膜型腺癌においては *K-ras* 変異は 11%において認められたが、これは、自然発生の類内膜型腺癌における *K-ras* 変異の頻度（17%）と比し、有意差はなかった（ $p=0.066$ ）。子宮内膜ポリープ 4 例には、*K-ras* 変異は認められなかった。

〔 総 括 〕

TAM は子宮内膜に対して突然変異原（mutagen）として働き、*p53* 遺伝子を直接不活化させることで、予後不良なタイプの子宮内膜癌を発生させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

タモキシフェン (TAM) は乳癌術後化学療法として使われてきたが、子宮内膜癌を増加させることが知られている。しかし TAM が子宮内膜癌を増加させるメカニズムはいまだ明らかではない。本研究は TAM 内服後の子宮内膜病変における *K-ras*、*p53* 遺伝子変異とその病理組織学的特徴について検討し、TAM による子宮内膜癌発生のメカニズムを解明することを目的とした。TAM 内服後の子宮内膜癌の病理組織学的特徴は予後の悪い組織型を多く認める傾向を認め、自然発生のものと異なっていた。*p53* に関しては、TAM の内服期間が長いものに有意に高い頻度で変異を認め、内服期間と変異に相関を認めた。また Type II において Type I よりも高い頻度で変異を認め、自然発生の子宮内膜病変におけるものと同じ傾向を認めた。変異のスペクトラムは自然発生のものと異なっていた。*K-ras* の変異と内服期間に相関は認められなかった。以上より TAM は長期暴露によって子宮内膜に対して突然変異原として働き、*p53* 遺伝子を直接不活化することで、予後不良なタイプの子宮内膜癌を発生させる可能性が示唆された。

これらの研究成果は、今後婦人科悪性腫瘍における発癌機序の検索において重要なものであり、学位に値するものとする。