

論文要旨

Expression of mucin antigens (MUC1 and MUC16) as a prognostic factor for mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix

〔子宮頸部腺癌における予後因子としてのムチン抗原 (MUC1 と MUC16) の発現〕

戸上 真一

【序論および目的】

ムチンの合成と分泌は腺上皮組織に共通した現象であり、ムチンの一番 (MUC1) の過剰発現は種々の癌において予後不良因子の一つとされている。一方、MUC16 は卵巣腫瘍のマーカーCA125 として知られ、ヒト子宮の正常上皮や様々なタイプの腺癌での発現が報告されている。婦人科癌では最近、扁平上皮癌と比較して予後不良と言われている子宮頸部腺癌が増加している。しかし、子宮頸部腺癌における予後因子としてのムチン抗原発現の報告は極めて少ない。そこで今回我々は、手術を施行された子宮頸部腺癌の mucinous adenocarcinoma of the endocervical type (MACE) において、ムチン抗原発現と臨床病理学的因子・予後との関連性を検討した。

【材料および方法】

1990 年から 2007 年までに当科に登録された MACE I a 期- II b 期の切除例 52 症例を対象として研究を行った。ホルマリン固定パラフィン標本を用いて、各種のムチン抗原 (MUC1, MUC2, MUC4, MUC6, MUC16, HIK1083) ならびにエストロゲン受容体 (ER) やプロゲステロン受容体 (PgR) に対する抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、組織内発現を調べた。陽性細胞が腫瘍全体の 5%以上認められるものをムチン発現陽性と判定した。ムチン抗原発現と臨床進行期、組織型、リンパ節転移、卵巣転移などとの関連性を検討した。また、ムチン抗原発現と生存率、再発率との関係は Kaplan-Meier 法による解析で検討した。

【結果】

- 1) MACE (n=52) では MUC1 は 60%、MUC16 は 83%と MUC4 の発現は 44%、MUC6 の発現も 44%と高発現していたが、MUC2, HIK1083, ER, PgR は 20%未満と低発現であった (P<0.05)。
- 2) MACE において MUC1 発現は癌の進行度、組織分化度、リンパ節転移陽性、卵巣転移陽性、再発率との関連性が認められた (P<0.05)。
- 3) MACE において MUC16 発現は腫瘍の組織分化度との関連性が認められたが (P<0.05)、進行度、リンパ節転移陽性、卵巣転移陽性、再発率との間に関連性は認められなかった。

4) MACEにおいてMUC1発現陰性群(n=21)では陽性群(n=31)と比較してdisease-free survivalは有意($P<0.05$)に延長したが、overall survivalには有意差は認めなかった。MUC16はdisease-free survival, overall survival共に陰性群と陽性群で有意差を認めなかった。

5) MUC1とMUC16が共に陽性例(n=27)ではそうでない症例(n=25)より有意($P<0.05$)にdisease-free survivalとoverall survivalの低下を認めた。

【結論及び考察】

MUC1とMUC16ムチン抗原の発現は子宮頸部腺癌のMACEにおいて、臨床的予後不良因子の一つになりえると考えられた。また、MUC1陰性例はリンパ節や卵巣転移のリスクが低いと考えられた。以上より、術前に子宮頸部組織のMUC1の発現の有無を調べることは、手術法(たとえば若い女性における卵巣摘出の有無など)を考える上で参考となり、さらに、摘出標本でMUC1の発現を検索することは術後追加療法をするか否かなどについても有用な示唆を与えられた。

論文審査の要旨

報告番号	医研第	683	号	氏名	戸上 真一
審査委員	主査	谷本 昭英			
	副査	中川 昌之		秋山 伸一	

Expression of mucin antigens (MUC1 and MUC16) as a prognostic factor for mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix

(子宮頸部腺癌における予後因子としてのムチン抗原 (MUC1 と MUC16) の発現)

ムチンの合成と分泌は腺上皮組織に共通した現象であり、ムチンの一番 (MUC1) の過剰発現は種々の癌において予後不良因子の一つとされている。一方、MUC16 は卵巣腫瘍のマーカー CA125 として知られ、ヒト子宮の正常上皮や様々なタイプの腺癌での発現が報告されている。婦人科癌では最近、扁平上皮癌と比較して予後不良と言われている子宮頸部腺癌が増加しているが、子宮頸部腺癌における予後因子としてのムチン抗原発現の報告は極めて少ない。今回学位申請者らは、手術を施行された子宮頸部腺癌の mucinous adenocarcinoma of the endocervical type (MACE) において、ムチン抗原発現と臨床病理学的因子・予後との関連性を検討した。

1990 年から 2007 年までに当科に登録された MACE I a 期-II b 期の切除例 52 症例を対象として研究を行った。ホルマリン固定パラフィン標本を用いて、各種のムチン抗原 (MUC1, MUC2, MUC4, MUC6, MUC16, HIK1083) ならびに ER や PgR に対する抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、組織内発現を調べた。陽性細胞が腫瘍全体の 5% 以上に認められるものをムチン発現陽性と判定した。ムチン抗原発現と臨床進行期、組織型、リンパ節転移、卵巣転移などとの関連性を検討した。また、ムチン抗原発現と生存率、再発率との関係は Kaplan-Meier 法による解析で検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) MACE (n=52) では MUC1 は 60%、MUC16 は 83% と MUC4 の発現は 44%、MUC6 の発現も 44% と高発現していたが、MUC2, HIK1083, ER, PgR は 20% 未満と低発現であった (P<0.05)。
- 2) MACE において MUC1 発現は癌の進行度、組織分化度、リンパ節転移陽性、卵巣転移陽性、再発率との関連性が認められた (P<0.05)。
- 3) MACE において MUC16 発現は腫瘍の組織分化度との関連性が認められたが (P<0.05)、進行度、リンパ節転移陽性、卵巣転移陽性、再発率との間に関連性は認められなかった。
- 4) MACE において MUC1 発現陰性群 (n=21) では陽性群 (n=31) と比較して disease-free survival は有意 (P<0.05) に延長したが、overall survival には有意差は認めなかった。MUC16 は disease-free survival, overall survival 共に陰性群と陽性群で有意差を認めなかった。
- 5) MUC1 と MUC16 が共に陽性例 (n=27) ではそうでない症例 (n=25) より有意 (P<0.05) に disease-free survival と overall survival の低下を認めた。

今回の研究により、MUC1 と MUC16 ムチン抗原の発現は子宮頸部腺癌の MACE において、臨床的予後不良因子の一つになり得ることが示された。また、MUC1 陰性例はリンパ節や卵巣転移のリスクが低いことも示された。このことは、術前に手術法 (縮小手術など) を考えたり術後追加療法をするか否かなどについて有用な示唆を与える。よって、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 683 号	氏名	戸上 真一
審査委員	主 査	谷本 昭英	
	副 査	中川 昌之	秋山 伸一

主査および副査の3名は、平成21年11月16日、学位請求者 戸上真一 君に対して、論文の内容について質疑応答を行うと共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- 質問1) MUC1は正常組織と癌組織で組成は同じか。
 (回答) 癌化すると糖鎖の長さや異常糖鎖の付き方が異なる。例えば、乳癌では糖鎖が短くなるが、全ての癌でそうなるかどうかは未だ解明されていない。
- 質問2) MUC1陽性の癌において転移が起こりやすいメカニズムは何か。
 (回答) MUC1は細胞同士の接着性を阻害し、癌細胞の浸潤や転移が起こりやすくなる。また、MUC1の過剰発現が腫瘍細胞に対する細胞障害性T細胞の働きを阻害したり、インテグリンを介した細胞外マトリックスへの細胞接着を阻害することも考えられている。
- 質問3) 手術後に adjuvant therapy はしているか。
 (回答) ハイリスク群に対して、放射線同時併用化学療法を施行している。
- 質問4) 術後の治療の有無や内容の違いにより、本研究結果に影響しないか。
 (回答) 対象となる患者に対しては同一の criteria によって後療法の有無を決定しており、影響はないと考えられる。
- 質問5) MUC1を標的とした治療法の開発や、その現況はどうか。
 (回答) 転移再発肺癌に対する MUC1 を標的とした活性化自己リンパ球移入療法の報告例はわずかにあるが、現段階では positive data はないとされている。
- 質問6) Neoadjuvant therapy は行っていないか。
 (回答) 今回の症例に対しては、行っていない。
- 質問7) 正常と癌で MUC1 の局在が変化するのは、translocation しているためか。
 (回答) 癌化すると細胞の極性が変化し、MUC1 の発現も変化すると考えられる。
- 質問8) 5%以上を陽性としているが、その評価方法は。
 (回答) 全体の腫瘍細胞の中で、何%が免疫染色で陽性であるかを計測している。
- 質問9) MUC16 の機能はいかがか。
 (回答) 正確な機能はまだ分かっていない。
- 質問10) MUC1 遺伝子を胃癌細胞に導入した研究はあるが、MUC16 に関してはどうか。
 (回答) MUC16 遺伝子をなんらかの癌細胞に導入したという研究は報告されていない。
- 質問11) 子宮頸癌における扁平上皮癌と腺癌の比率はどうなっているか。
 (回答) 子宮頸部腺癌は、子宮頸癌のうちの約2割を占める。
- 質問12) ステージ3以上での検討はいかがか。
 (回答) 手術摘出標本例のみを対象としているため、今回は検討していない。
- 質問13) MUC1 と MUC16 の cross reactivity はあるか。
 (回答) MUC1 と MUC16 の cross reactivity はないと考えられている。
- 質問14) 病理学的に顔つきが悪いほうが、発現が強いのか。
 (回答) 癌が低分化なほど、MUC1 と MUC16 は高発現する。

- 質問 15) ムチンが癌で産生されるのは、どのような機構で行われているのか。
(回答) MUC1 発現に関しては、やっとなんかエビジェネティクスが関係していることが分かった段階である。どのような遺伝子調節因子が関連しているかに関しては今後解明すべき検討課題である。
- 質問 16) In vitro でも腫瘍細胞はムチンを産生するのか。
(回答) 胃癌細胞株 MKN74 に MUC1 cDNA を導入したトランスフェクタントは、in vitro 浸潤能および運動能の亢進、細胞外基質への接着性の低下を示すことが明らかにされている。
- 質問 17) ABC 法を使用しているが、なぜか。
(回答) 今までの他の臓器での研究との再現性を持たせるためである。最新の染色法でも、ABC 法と同一の結果になることは確認されている。
- 質問 18) overexpression の定義は何か。
(回答) 5%以上の発現の頻度を overexpression とした。
- 質問 19) 腫瘍マーカーとしての MUC16 (CA125) は予後と関連するが、今回 MUC16 が関連していないのはなぜか。
(回答) 症例数が少ないため、今回の研究では有意差が出なかったものとする。
- 質問 20) 頸部腺癌には、その他どのようなものがあるのか。
(回答) Endometrioid adenocarcinoma、clear cell adenocarcinoma、serous adenocarcinoma、minimal deviation adenocarcinoma 等がある。
- 質問 21) 他の腺癌でも MUC1 は発現するのか。
(回答) Endometrioid adenocarcinoma、minimal deviation adenocarcinoma では、少数例であるが発現を認めた。その他の組織型に関しては今回は検討していない。
- 質問 22) criteria を 5%以外に変えれば、結論は変わるか。
(回答) 発現率に関しては変わる可能性はあると考えられる。しかし、MUC1 と病理学的因子は一貫して相関するものとする。
- 質問 23) criteria を 5%以上としているのはなぜか。
(回答) 研究当初は、世界でも 5%の criteria で評価している報告が多かった。また、今までの他の臓器での一連の研究にて criteria を 5%以上としており、これらと整合性を持たせるためである。
- 質問 24) MUC1 を腫瘍マーカーとして使えないのか。
(回答) MUC1 は上皮由来のムチン関連糖蛋白であり、その細胞外ドメインは腫瘍マーカー CA15-3 として乳癌等で検出されるが、子宮頸部腺癌での有用性は確立されていない。
- 質問 25) MUC1 に関して、あとどの臓器が研究されていないか。
(回答) 婦人科臓器に関しては子宮内膜癌・卵巣癌での研究はなされている。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力・識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認めた。