

氏 名（本籍） ^{にい}新 ^{くら}倉 ^{ひとし}仁

学 位 の 種 類 博 士（医 学）

学 位 記 番 号 医 第 2738 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 7 年 3 月 8 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 昭 和 63 年 3 月 25 日
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 Expression of Epidermal Growth Factor-
related Proteins and Epidermal Growth
Factor Receptor in Endometrial Carcinoma.
（子宮内膜癌における EGF 関連増殖因子及び
EGFR の発現）

（主 査）

論 文 審 査 委 員 授 教 矢 嶋 聰 授 教 名 倉 宏

授 教 堀 井 明

論文内容要旨

【目 的】

Epidermal growth factor (EGF) 関連増殖因子はヒト悪性腫瘍の発生、進展に対し, autocrine, paracrine 増殖機構を通して重要な役割をはたしていることが解明されてきており, また, その予後因子としての可能性についても注目されている。しかしながら, ヒト子宮内膜癌においては, transforming growth factor α (TGF- α), EGF, EGF receptor (EGFR) の発現を同時に検討した報告はほとんどなく, 新しいEGF 関連増殖因子である cripto (CR), amphiregulin (AR) についての報告もなされていない。そこで免疫組織化学的手法を用いて, 正常子宮内膜および子宮内膜癌におけるEGF 関連増殖因子及びEGFR の蛋白レベルでの発現と estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PR) を含む, 臨床病理学的予後因子との関連を解析することにより, ヒト子宮内膜癌におけるこれらの蛋白の発現の意義を検討することを目的とした。

【対 象】

東北大学医学部附属病院およびその関連病院にて手術的に摘出された正常子宮内膜 12 例, および子宮内膜癌 40 例の 4%PFA 固定, パラフィン包埋切片を用いた。

【方 法】

抗体としては抗EGFR, 抗EGF, 抗TGF- α , 抗ER, 抗PRモノクローナル抗体, 抗CR, 抗ARポリクローナル抗体を用い, SAB法にて免疫組織化学染色を行った。EGFRではトリプシンにより, またER, PRにおいてはマイクロウエーブにて前処理を行った。

【結 果】

正常月経周期を有する婦人より得られた正常子宮内膜 12 例 (増殖期 5 例, 分泌期 7 例) においては, AR 蛋白の発現は認められなかった。発現強度は弱いものの正常子宮内膜においてもEGFR, EGF, TGF- α , CR の発現を認めた。またTGF- α の発現とER の発現は一致していた。EGFR の発現は主として内膜腺細胞の細胞膜に, EGF, TGF- α , CR の発現は主として内膜腺細胞の細胞質に一致して認められた。

ヒト子宮内膜癌 40 例において, AR 蛋白の発現は認められなかった。EGFR, EGF, TGF- α , CR の陽性率は, それぞれ 67.5, 32.5, 65.0, 65.0%であった。EGFR 蛋白の発現は主として腫

瘍細胞の細胞膜に一致してみられたが、細胞質にも認められた。EGF, TGF- α , CR 蛋白の発現は、腫瘍細胞の細胞質に認められた。

EGFR および TGF- α の発現は臨床進行期 ($p=0.04$, $p=0.03$), 筋層浸潤の程度 ($p=0.01$, $p=0.02$), 腹水洗浄細胞診の成績 ($p=0.02$, $p=0.02$) と, 有意の相関を示した。また有意差は認めなかったが患者の年齢が高くなるほど, また組織学的分化度の低下とともに EGFR および TGF- α の陽性率は増加した。EGF の発現は患者の年齢 ($p=0.04$) と, また CR の発現は臨床進行期 ($p=0.001$), 腹水洗浄細胞診の成績 ($p=0.02$) と, 有意の相関を示した。ステロイドレセプターとの関連では TGF- α と ER の発現に逆相関 ($p=0.02$) が認められた。特に, TGF- α (++) の症例では ER の発現を認めなかった。

それぞれの蛋白の発現の関連を検討した結果では EGFR と TGF- α , TGF- α と EGF の間に有意の相関を認めた。また両者が同時発現している切片において, 発現箇所はほとんど一致していた。CR の発現と他の検討した蛋白発現との間には有意の相関を認めなかった。さらに, EGFR と TGF- α , EGFR と CR, TGF- α と CR の様な組み合わせで同時発現している症例では, それぞれの単独での発現に比して臨床進行期 ($p=0.007$, $p=0.0005$, $p=0.0005$), 筋層浸潤の程度 ($p=0.02$, $p=0.01$, $p=0.01$), 腹水洗浄細胞診の結果 ($p=0.005$, $p=0.0003$, $p=0.0003$) との相関における有意差はさらに明らかとなった。

【結 論】

EGFR/TGF- α autocrine 増殖機構の発現はヒト子宮内膜癌においてもその増殖, 進展に関与する可能性があり, また estrogen/ER を介さないホルモン非依存性の子宮内膜癌との関連が示唆された。また, CR の発現は EGFR/TGF- α の機構とは異なった機構であるが, 同様にヒト子宮内膜癌の増殖, 進展に関与することが推察された。

審査結果の要旨

Epidermal growth factor (EGF) 関連増殖因子はヒト悪性腫瘍の発生、進展に対し, autocrine, paracrine 増殖機構を通して重要な役割をはたしていることが解明されてきており, また, その予後因子としての可能性についても注目されている。しかしながら, ヒト子宮内膜癌においては, transforming growth factor α (TGF- α), EGF, EGF receptor (EGFR) の発現を同時に検討した報告はほとんどなく, 新しい EGF 関連増殖因子である cripto (CR), amphiregulin (AR) についての報告もなされていない。本研究では, 正常子宮内膜および子宮内膜癌における EGF 関連増殖因子及び EGFR の蛋白レベルでの発現と estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) を含む, 臨床病理学的予後因子との関連を解析することにより, ヒト子宮内膜癌におけるこれらの蛋白の発現の意義を検討した。

対象としては手術的に摘出された正常子宮内膜 12 例, および子宮内膜癌 40 例の 4 %PFA 固定, パラフィン包埋切片を用い, SAB 法にて免疫組織化学染色を行った。

正常子宮内膜 12 例においては, AR の発現は認められず, 発現強度は弱いものの EGFR, EGF, TGF- α , CR の発現を認めた。EGFR では増殖期, CR では分泌期で強く染色される傾向にあり, TGF- α と ER の発現はほぼ一致していた。

子宮内膜癌 40 例においても AR の発現は認められなかった。EGFR および TGF- α の発現は臨床進行期, 筋層浸潤の程度, 腹水洗浄細胞診の成績と有意の相関を示し, また有意差は認めなかったが患者の年齢が高くなるほど, また組織学的分化度の低下とともに陽性率は増加した。CR の発現は臨床進行期, 腹水洗浄細胞診の成績と有意の相関を示した。EGFR と TGF- α 両者の発現間には有意の相関を認めたが, CR の発現と他の蛋白発現の間には有意の相関を認めなかった。ステロイドレセプターとの関連では TGF- α 強陽性の症例では ER の発現を認めず, TGF- α と ER の発現に逆相関が認められた。これらの結果より EGFR/TGF- α や CR の発現は, 共に異なった機構ではあるが腫瘍の増殖, 進展と関連し, さらに EGFR/TGF- α においては estrogen/ER を介さないホルモン非依存性子宮内膜癌の増殖と関連することが示唆された。

以上, 本研究は子宮内膜癌における EGF 関連増殖因子および EGFR の発現と臨床病理学的因子との関連をステロイドレセプターとの関連を含めて明らかにした論文である。今後, 子宮内膜癌の治療への応用や予後因子としての可能性も考えられ, 臨床医学に貢献するものであり学位論文にふさわしいと判定される。