

氏名	アティア アクタ ハミッド ATIA AKHTAR HAMID
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2474号
学位授与の日付	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
研究科・専攻	医学研究科外科系器官外科学(婦人科学産科学)専攻
学位論文題目	Cyclical Change of hMSH2 Protein Expression in Normal Endometrium during the Menstrual Cycle and its Overexpression in Endometrial Hyperplasia and Sporadic Endometrial Carcinoma (hMSH2タンパク発現の正常子宮内膜における月経周期に伴う周期性変化と子宮内膜増殖症および散発性子宮内膜癌における同タンパクの過剰発現について)
論文調査委員	(主査) 教授 中畑龍俊 教授 丹羽太貫 教授 藤井信吾

論文内容の要旨

hMSH2はhMLH1と並び、ヒトにおける主要なミスマッチ修復遺伝子である。細胞分裂の際にはDNAの複製エラーが生じるが、hMSH2蛋白は、この複製エラーの中で、さらにDNAポリメラーゼによる校正機能を逃れたものを修復しており、ゲノムの安定性の維持に重要な役割を持つ。

子宮内膜は性成熟期において性ステロイドホルモンの支配下に増殖、分化を周期的に繰り返している組織である。特に増殖期において子宮内膜機能層は腺上皮細胞、間質細胞ともに活発に増殖するが、この増殖により月経直後には1mmほどであった子宮内膜は最終的に7mmの厚さにまで達する。くり返す細胞分裂の際には一定の頻度でDNAの複製エラーが生じるため、ゲノムの安定性の維持のためにその修復機構は極めて重要と思われるが、hMSH2蛋白の正常子宮内膜における発現や機能についての報告はない。そこで、hMSH2の発現と局在の動的な変化の解析、さらに増殖活性との関連の検討により正常子宮内膜におけるhMSH2の役割について検討した。

また、常染色体優性の遺伝様式を示し、約60%にhMSH2とhMLH1の遺伝子異常がみられる遺伝性非腺腫性大腸癌家系の女性において、高頻度に子宮内膜癌が発生することから、hMSH2の遺伝子異常は子宮内膜癌においても発癌機構に関与している可能性が示唆される。そこで子宮内膜増殖症から子宮内膜癌へと至る発癌過程でのhMSH2の発現の変化を検討し、これに臨床病理学的な解析も加えた。

患者に同意を得て手術標本より得られた正常子宮内膜45例、子宮内膜増殖症51例、子宮内膜癌27例におけるhMSH2蛋白の発現およびPCNA陽性細胞数を免疫組織学的に検討した。子宮内膜増殖症、子宮内膜癌に対しては、臨床病理所見、estrogen receptor (ER)、progesterone receptor (PR)の免疫組織染色も行ない、hMSH2の発現と比較した。

正常内膜機能層の腺上皮細胞のhMSH2発現については増殖期には陽性であったが、分泌期初期には弱陽性となり分泌期後期には陰性化した。これに対して基底層の腺上皮細胞全周期を通じて発現は弱かった。この月経周期による変化、および内膜の層構造による局在はPCNA陽性率と関連していた。

子宮内膜増殖症ではhMSH2は全例に発現しており、単純型では19/19例(100%)が、複雑型の9/12例(75%)、異型増殖症の14/20例(70%)が強陽性であった。

子宮内膜癌のうち、類内膜癌においてhMSH2は全例に発現しており、17/24例(70.8%)は強陽性を示した。hMSH2の発現強度はPCNA陽性率と関連していた($p=0.0018$)が、p53蛋白発現や性ステロイド受容体発現とは関連がなかった。hMSH2の発現の消失をみとめたのは内膜癌27例中1例(3.7%)のみであり、これは子宮内膜明細胞癌でPCNA陽性率は高かった。

今回の検討により正常子宮内膜においてhMSH2は月経周期に伴う発現変化および局在の差異が認められ、その発現強

度は PCNA 陽性率と相関していたことから、子宮内膜の hMSH2 発現は細胞増殖活性と平行して変動していると考えられた。子宮内膜増殖症、子宮内膜癌においては hMSH2 の発現が低下しているものも見られたが、亢進しているものが多かった。いずれも PCNA 陽性率と相関していたことから、子宮内膜癌の発生過程においても hMSH2 の発現機構は維持されており、細胞増殖と連動して変化していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

ヒト子宮内膜は月経周期毎に性ステロイドホルモンの制御を受けて約14日間で約7倍の厚さに増殖した後、分泌期内膜から脱落膜へと分化をとげる。このように活発な増殖を示す子宮内膜では、細胞分裂の際に高頻度で DNA 複製エラーが生じると考えられ、その修復機構は子宮内膜のゲノムの安定性を維持し、正常な増殖や分化が行なわれるうえで極めて重要である。本研究は、この子宮内膜におけるミスマッチ修復機構の意義の解明を目的として、正常子宮内膜において、主要な DNA ミスマッチの修復遺伝子である hMSH2 の発現を検討し、細胞増殖との関連を解析した。さらに腫瘍化過程への関連の可能性も検討した。

正常子宮内膜では増殖期において機能層の細胞に活発な増殖がみられるが、hMSH2 発現も機能層に一致してみられ、さらに細胞増殖の指標である PCNA 陽性率と相関していた。また、分泌期に入り増殖が停止すると、hMSH2 発現も陰性化した。このことから hMSH2 は正常子宮内膜のゲノムの安定性維持に重要な因子であることが示唆された。

子宮内膜増殖症、子宮内膜癌では全例に hMSH2 は発現し、内膜癌において70.8%が強陽性を示した。内膜癌における hMSH2 の発現強度は PCNA 陽性率と相関し、p53 蛋白発現や性ステロイド受容体発現とは関連がなかった。子宮内膜癌の腫瘍化過程において、hMSH2 の発現は細胞増殖に比例して増強しており、hMSH2 の発現機構は維持されている可能性が示唆された。

本研究は正常子宮内膜およびその腫瘍化におけるミスマッチ修復遺伝子の生物学的役割の解明に貢献するところが大きい。従って本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成14年2月20日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。