

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460420

研究課題名(和文) ER、PgR、HER2発現に基づいた子宮類内膜腺癌の臨床病理学的分子レベルの解析

研究課題名(英文) Clinicopathological and molecular analysis of endometrioid carcinoma based on the expressions of ER, PgR and HER2

研究代表者

菅井 有 (Sugai, Tamotsu)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：20187628

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：類内膜腺癌の分離癌腺管の形質をA型；ER陽性もしくはPgR陽性かつHER2陰性；B型ER陽性もしくはPgR陽性かつHER2陽性；C型：ER陰性かつPgR陰性かつHER2陰性；D型いずれも陰性、に分類して臨床病理学的、分子病理学的な差異を検討した。Type A, Bの進行期分類ではI, II期が多く、type C, DではIII期、IV期が多かった。PTENの発現低下はtype Cで少なかった。KRAS変異はtype Cに多く、PIK3CA変異はtype A, Bに多かった。LOHはtype C, Dに多く、MSIは共通していた。メチル化状態は各形質で共通していたが、出現パターンは異なっていた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to examine molecular alterations in endometrial cancer (EA) based on the expression of these biomarkers. Samples from 83 EAs were obtained. We classified EAs based on expression of ER, PgR, and HER2. Microsatellite instability (MSI), DNA methylation status, loss of heterozygosity (LOH) and mutations in oncogenes were examined. Types were defined as follows: Type A (ER+ and/or PgR+, HER2-), Type B (ER+ and/or PgR+, HER2+), Type C (ER/PgR-, HER2+), and Type D (ER/PgR-, HER2-). The frequency of PTEN expression in Type C was lower than that in other types. Ki-ras mutations were more frequent in Type C, and PIK3CA mutations were more common in Types A and B. The frequency of LOH-high status in Type C and D was significantly higher than that in Types A and B. Subtypes based on these biomarkers in EA were characterized by each different molecular abnormality.

研究分野：腫瘍病理学、消化器病理学、病理診断学

キーワード：類内膜腺癌 遺伝子変異 KRAS p53 PIK3CA メチル化 LOH

## 1. 研究開始当初の背景

### (1)

腸癌の分子レベルの異常は染色低レベルの異常を特徴とする chromosomal instability (CIN)型とゲノム内に散在性にみられる microsatellite 領域の異常で特徴づけられる microsatellite instability (MIN もしくは MSI)型に大別される

癌の正確な分子解析を行う場合には、癌の間質を除外することが重要である。

子宮内膜癌はこれまでタイプ 1 (子宮内膜癌の 90%) とタイプ 2 (子宮内膜癌の 10%) に分類されてきた。前者は通常の類内膜腺癌の場合で、*PTEN* 変異、*KRAS* 変異、MSI などの異常が特徴的で、DNA diploid の頻度が高いとされている。一方タイプ 2 の場合は、漿液性、明細胞癌などの特殊な腫瘍で p53 や LOH の蓄積、DNA aneuploidy がみられるとされる。タイプ 1 腫瘍はマイクロサテライト領域の異常の有無に着目すると MSI と MSS で構成されている。MSI の頻度は 20-30% とされており、残りのタイプ 1 の多くは MSS と見積もられている。従ってタイプ 1 癌の中には本来明瞭に区別されるべき MSI と MSS が同一カテゴリーの中に含まれていることになる。一方タイプ 2 の癌は典型的な CIN 型 (もしくは MSS 型とも表現可能) の癌の特徴を備えており、大腸癌の分子仮説から示される CIN 型の特徴と矛盾しない。上記の理由から類内膜腺癌のほとんどを占める通常型の類内膜腺癌の分子病型としては、タイプ 1 の概念のみでは十分とは言えないと考える。

### (2)

タイプ 1 癌の分子レベルの解決すべき問題として、タイプ 1 癌の染色体レベルの異常がある。消化器系の癌では癌が浸潤する場合には、染色体レベルの異常を伴うことが明らかになっているが、類内膜腺癌の場合は浸潤しても diploid であることが多く、類内膜腺癌の浸潤した場合の染色体異常についても十分な検討が必要である。

子宮類内膜腺癌は予後や悪性度、分子機序の観点から多様な腫瘍で構成されている。しかしながら、これまで述べてきたように従来の内膜癌の腫瘍発生仮説では、多数を占める類内膜腺癌をタイプ 1 として一括して扱っており、類内膜癌の多様性を表現しているとは言い難い。近年、ホルモン依存性腫瘍の乳癌ではエストロゲンレセプター (ER)、プロゲステロンレセプター (PgR)、HER2 の発現を基に、乳癌の形質を 4 つに分類することが行われている。この分類は、乳癌の組織学的特徴や予後、悪性度、治療の反応性などと良く関連することが明らかになっており、乳癌の診療には欠かせない分類となっている。一方類内膜腺癌は乳癌と同様にエストロゲン優位の環境下で発生することが知られており、乳癌の発生と共通するものも多い。しかしながら、これまで上記の因子の発現に基づいた類内

膜腺癌の病理学的、分子病理学的な検討はほとんど行われていない。

## 2. 研究の目的

### (1)

本研究では、ER、PgR、HER2 の発現を基に、類内膜腺癌の分離癌腺管の形質を 4 つのタイプ (形質) (A 型; ER 陽性もしくは PgR 陽性かつ HER2 陰性; B 型 ER 陽性もしくは PgR 陽性かつ HER2 陽性; C 型: ER 陰性かつ PgR 陰性かつ HER2 陰性; D 型いずれも陰性) に分けて臨床病理学的、分子病理学的に解析を行い、これらの分類の妥当性について検証することを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1)

手術標本から新鮮材料を採取し、腺管分離法より分離腺管を実体顕微鏡下で回収する

発現状態により、以下の 4 型に分類する。

A 型: ER 陽性もしくは PgR 陽性かつ HER2 陰性

B 型: ER 陽性もしくは PgR 陽性かつ HER2 陽性

C 型: ER 陰性かつ PgR 陰性かつ HER2 陽性

D 型: いずれも陰性に分類する。

ki-67、p53、p-c-myc、PTEN、MLH1、MSH2、MSH6、PMS2、-catenin の免疫組織化学染色を行う

### (2)

LOH 解析は類内膜腺癌で知られている好発 LOH アレルを PCR-LOH 法で行う

MSI 解析は同様の方法で行う

変異解析についてはパイロシークエンス法 (*ki-ras* 及び *BRAF*) 及び PCR-SSCP で行う (*PIK3CA*)。後者は変異バンドをゲルから切り出し直接シークエンス法で変異部位を確定する。DNA メチル化解析はパイロシークエンス法で *SFRP1*、*SFRP2*、*SFRP5*、*DKK-2*、*DKK-3*、*HOXA9*、*mir-34b/c*、*p16*、*MLH-1* について行う。

## 4. 研究成果

### (1)

Type A, B の進行期分類では I, II 期が多く、type C, D のそれでは III 期、IV 期が多い傾向があった。

PTEN の発現低下はいずれの type にもみられたが、type C で特に発現低下を示す症例が少なかった。

*KRAS* 変異は type C に多く、*PIK3CA* 変異は type A, B に多い傾向がみられた。LOH 状態は type C, D に多かったが、MSI は共通していた。

### (2)

メチル化状態は各形質で共通していたが、出現パターンは異なっていた。

本分類は類内膜癌の発癌機序を考える上

で有用と思われた。

#### 引用文献

なし

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 21 件)

- 1) 菅井 有、幅野 渉:【ゲノム異常と病理診断】大腸癌における分子異常と病理診断。癌と化学療法、査読無、2016;43(3):294-299
- 2) 菅井 有、山野 泰穂、松下 弘雄、松本主之:内視鏡観察-今と近未来 内視鏡診断と組織病理診断の接点。消化器内視鏡、査読無、2016; 28(3):342-349
- 3) 菅井 有:癌の分子病理学】B. 臓器癌 8. 大腸癌の分子異常。病理と臨床、査読無、2016;34(臨増):108-115
- 4) 菅井 有、上杉 憲幸、杉本 亮:正確な病理診断と転移予測-大腸癌の病理診断を中心に。医学のあゆみ、査読無、2016;253(10):997-1002
- 5) 菅井 有: Dysplasia vs carcinoma -胃粘膜内上皮性腫瘍の grading は有用か? 病理と臨床、査読無、2015;33(2):203-205
- 6) 菅井 有、山本 英一郎、木村 友昭、山野 泰穂、鈴木 拓:大腸鋸歯状病変の臨床病理と分子異常。日本消化器病学会雑誌、査読無、2015;112(4):661-668  
DOI: 10.11405/nisshoshi.112.661.
- 7) 菅井 有、幅野 渉:【最新臨床大腸癌学 - 基礎研究から臨床応用へ-】大腸癌の分子生物学と発癌機序 1. 分子生物学 (4) MSI 陽性大腸癌。日本臨床、査読無、2015; 73(増刊号 4): 88-94
- 8) 菅井 有、上杉 憲幸、永塚 真:【大腸 LST(側方発育型腫瘍)の新展開】総論-(1) LST の臨床病理学のおよび分子病理学的特徴。臨床消化器内科、査読無、2015;30(9):1135-1142
- 9) 菅井 有、上杉 憲幸、杉本 亮:正確な病理診断と転移予測-大腸癌の病理診断を中心に-。医学のあゆみ、査読無、2015;253(10):997-1002
- 10) 菅井 有:【第 6 章 腸管】鋸歯状腺腫。病理と臨床、査読無、(臨時増刊号) 33:96
- 11) 菅井 有:【序説】大腸鋸歯状病変の取り扱い。胃と腸、査読無、2015;50(13):1633-1634
- 12) 菅井 有、上杉 憲幸、杉本 亮(7人・1 番目):【大腸側方発育型腫瘍(LST) 新たな時代へ】LST の臨床病理学のおよび分子病理学的特徴。INTESTINE、査読無、2014;18(1):37-46
- 13) 菅井 有、杉本 亮:【炎症と大腸癌】痔瘻癌の病理。大腸癌 FRONTIER、査読無、2014;110-115
- 14) 菅井 有:【免疫組織化学 診断と治療選

- 択の指針】(第 2 部)腫瘍の鑑別に用いられる抗体(各臓器別)7.大腸。病理と臨床、査読無、2014;32(臨時増刊号):118-124
- 15) 菅井 有、上杉 憲幸、小坂 崇(6人・1 番目):【これが癌?癌じゃないの!-食道・胃編】胃癌に類似した非腫瘍性病変。消化器内視鏡、査読無、2014;26(7):1012-20
  - 16) 菅井 有、田中 信治、斉藤 裕輔(6人・1 番目):【大腸 T1(SM) 癌に対する内視鏡治療の適応拡大】大腸 T1(SM) 癌診療の今後の展望と課題。胃と腸、査読無、2014;49(7):1071-1087
  - 17) 菅井 有、杉本 亮:【大腸癌の分子生物学と発癌機序】 1. 分子生物学 (5) 胃癌と SNP。日本臨床(増刊号) 査読無、2014;72(Suppl1):110-115
  - 18) 菅井 有、幅野 渉:【消化管疾患の trends & topics 2013】 分子生物学からみた大腸腺腫の診断と治療。Mebio、査読無、2013;30(6):84-94
  - 19) 菅井 有:【非腫瘍性大腸ポリープのすべて】大腸ポリープ雑考。胃と腸、査読無、2013;48(8):1099-1102
  - 20) 菅井 有、上杉 憲幸、杉本 亮:【非腫瘍性大腸ポリープのすべて】 inflammatory myoglandular polyp と若年性ポリープの病理学的鑑別 inflammatory myoglandular polyp の臨床病理学的特徴。胃と腸、査読無、2013; 48(8): 1161-74
  - 21) 菅井 有、幅野 渉、石田 和之(10人・1 番目):【消化管癌の診断、治療の進歩と病理診断】大腸鋸歯状病変の病理診断と分子腫瘍発生機序。病理と臨床、査読無、2013;31(11):1218-1225

[学会発表](計 30 件)

- 1) 菅井 有:大腸鋸歯状病変の分子異常、2016年5月12-14日、第105回日本病理学会総会、仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- 2) 上杉 憲幸、菅井 有 他:十二指腸腺腫における臨床病理学のおよび分子病理学的検討、2016年5月12-14日、第105回日本病理学会総会、仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- 3) 無江 良晴、菅井 有 他:消化管原発神経内分泌腫瘍 -新 WHO 分類に基づく臨床病理学的比較研究、2016年5月12-14日、第105回日本病理学会総会、仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- 4) 杉本 亮、菅井 有 他:分離腺管を用いた腸上皮化生、非腸上皮化生及び胃癌の分子病理学的解析、2016年5月12-14日、第105回日本病理学会総会、仙台国際センター(宮城県・仙台市)
- 5) 鈴木 正通、菅井 有 他:腫瘍随伴リンパ組織増生(TALP)を伴う耳下腺の高分化型腺房細胞癌、2016年5月12-14日、第

- 105 回日本病理学会総会、仙台国際センター（宮城県・仙台市）
- 6) 鈴木 正通、菅井 有 他：Well-differentiated neuroendocrine tumor of the breast with recurrence due to needle tract seeding, 2016年5月12-14日、第105回日本病理学会総会、仙台国際センター（宮城県・仙台市）
- 7) 菅井 有、上杉 憲幸：大腸癌研究会プロジェクト研究-大腸SM癌における内視鏡切除後の深部断端陽性判定基準の標準化の検討、2015年1月23日、第82回大腸癌研究会、JPタワーホール&カンファレンス（東京）
- 8) 菅井 有、杉本 亮 他：分化型胃粘膜内癌における allelic imbalance 及び MSI に基づいた層別化解析、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 9) 川崎 朋範、菅井 有 他：充実腺管状パターンを示す乳癌 -新 WHO 分類の観点から-、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋
- 10) 石田 和之、菅井 有 他：大腸癌肝転移巣における組織臓と PET-CT との比較、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 11) 石田 和之、菅井 有：Graft-versus-host disease(GVHD)/Intestinal type transplant associated microangiopathy(i-TAM) . 第104回日本病理学会総会、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 12) 上杉 憲幸、菅井 有 他、大腸癌研究会 プロジェクト委員会：大腸腫瘍内視鏡切除後の断端陽性判定基準標準化の検討 -大腸癌研究会プロジェクト研究より-、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 13) 無江 良晴、菅井 有 他：消化管原発神経内分泌腫瘍における系統発生別の臨床病理学的比較解析、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 14) 杉本 亮、菅井 有 他：MSI 陽性早期胃癌におけるミスマッチ修復遺伝子産物及び ARID1A の発現解析、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 15) 鈴木 正通、菅井 有 他：膀胱原発 neural cell adhesion molecule(CD56)-positive B-cell lymphoma の一例、2015年4月30-5月2日、第104回日本病理学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 16) 菅井 有、山野 泰穂、山本 英一郎：大腸鋸歯状病変の病理診断と分子異常、2015年5月29-31日、第89回日本消化器内視鏡学会総会、名古屋国際会議場（愛知県・名古屋市）
- 17) 菅井 有：子宮内膜腺癌と大腸癌における分子レベルの特徴、2015年8月7-9日、第57回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、アイーナいわて県民情報交流センター（岩手県・盛岡市）
- 18) 菅井 有：大腸癌の分子異常と病理診断、2015年10月29日-31日、第53回日本癌治療学会学術集会、国立京都国際会館/グランドプリンスホテル（京都府・京都市）
- 19) 菅井 有：小腸疾患の分子病理診断、2015年11月7日、第53回小腸研究会、アイーナいわて県民情報交流センター（岩手県・盛岡市）
- 20) 上杉 憲幸、菅井 有 他：分化型微小胃癌の臨床病理学的および分子病理学的検討、2014年3月20-22日、第86回日本胃癌学会総会、パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）
- 21) 菅井 有：Inflammatory myoglandular polyp における病理学的特徴と鑑別診断、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 22) 菅井 有：大腸癌における分子異常と形態変化、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 23) 無江 良晴、菅井 有 他：肺 MALT リンパ腫と肺腺癌が併発した一例、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 24) 上杉 憲幸、菅井 有 他：分化型微小胃癌の臨床病理学的および分子病理学的検討、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 25) 杉本 亮、菅井 有 他：早期胃癌における MSI 陽性胃癌の臨床病理学的、分子病理学的解析、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 26) 石田 和之、菅井 有 他：当院における肝移植後生検診断の現状およびC型肝炎再発の特徴、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 27) 石田 和之、菅井 有 他：胆管癌における粘液形質分類の検討、2014年4月24-26日、第103回日本病理学会総会、広島国際会議場/ANAクラウンプラザホテル広島（広島県・広島市）
- 28) 石田 和之、菅井 有 他：当院における膵 EUS-FNA 病理診断の精度と有用性についての検討、2014年6月5-7日、第55回

日本臨床細胞学会総会春期大会、パシフィ  
コ横浜（神奈川県・横浜市）

- 29) 上杉 憲幸、菅井 有 他：マイクロサ  
テライト状態に基づいた胃乳頭腺癌の分  
子病理学的解析、2014年9月25-27日(9/26  
発表)、第73回日本癌学会学術総会、パシ  
フィコ横浜（神奈川県・横浜市）
- 30) 上杉 憲幸、菅井 有 他：胃乳頭状腺  
癌のMSI型及びMSS型に基づいた分子病理  
学的解析、2014年11月13-14日(11/13  
発表)、第25回日本消化器癌発生学会総会、  
ホテル日航福岡（福岡県・福岡市）

〔図書〕(計 5件)

- 1) 菅井 有 他、医歯薬出版株式会社出版、  
大腸癌診療 UPDATE、2016、57-62
- 2) 菅井 有 他、文光堂出版、腫瘍病理鑑別  
診断アトラス 胃癌、2015、54-62
- 3) 菅井 有 他、最新医学社、診断と治療の  
ABC 109 大腸腺腫・大腸がん、2015、42-53
- 4) 菅井 有 他、メディカルレビュー社、臨  
床医のための胃がん病理アトラス、2014、  
38-45
- 5) 菅井 有 他、日本メディカルセンター、  
大腸疾患 NOW 2014、2014、101-107

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

菅井 有 (Sugai, Tamotsu)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：25460420

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

杉山 徹 (Sugiyama, Toru)  
岩手医科大学・医学部・教授  
研究者番号：40162903