(112)

氏名(生年月日)　菊地愛子（キクチ アイコ）
本　　籍
学位の種類　博士（医学）
学位授与の番号　乙第1840号
学位授与の日付　平成10年3月20日
学位授与の要件　学位規則第4条第2項該当（博士の学位論文提出者）
学位論文題目　**子宮体癌におけるエストロゲンレセプターの発現と抗Ki-67抗体を用いた細胞増殖能についての免疫組織化学的検討**
論文審査委員　（主査）教授　武田　佳彦
（副査）教授　小林　槇雄，香川　順

論文内容の要旨

〔目的〕

子宮内膜はエストロゲン(E)やプロゲステロン(P)，その他の増殖，分化に関する諸因子の制御を受けているが，癌化によりこれらの制御から逸脱していくものと考えられる．一方，子宮体癌にはE依存性のものと非依存性のものがあり，特に後者は近年，予後の悪い群として注目されている．従来，ホルモンレセプター単独で，あるいは細胞増殖マーカー単独で体癌における予後を解析した報告は多いが，両者を組み合わせて検索した例は少ない．そこで今回エストロゲンレセプター（ER）およびKi-67に対するモノクローナル抗体を用いて，ホルモンレセプターと細胞増殖能の関連につき免疫組織化学的に検索を行った．

〔対象および方法〕

当科で手術治療された子宮体癌（腺癌）58例を対象とした．I期38例，II期7例，III期13例である．ホルマリン固定パラフィン包埋切片を材料として，抗ER抗体および抗Ki-67抗体を用いてSAB（streptavidin-biotin)法により免疫染色を行った．また術後に癌組織を採取し，サイトゾル中のERについてligand binding assay法（LBA法）により測定を行い，免疫染色と比較検討した．

〔結果〕

① LBA法により定量したER値と免疫染色の結果はよく相関していた．②ERの有無は進行期（I・II期対III期）により有意差を認め，I・II期症例に陽性例が多く認められた．③ER陰性群については進行期（I期対II期），分化度（G1対G3），リンパ節転移の有無，脈管侵襲の有無，再発の有無においてKi-67標識率に有意差を認め，それぞれII期，G3，転移あり，脈管侵襲あり，再発ありの群が有意に高値を示した．しかしER陽性群において有意差は認められなかった．④比較的若年者（有経者）においてはER陽性群でKi-67標識率が有意に高く，内因性エストロゲンなどによる細胞増殖を反映しているものと思われたが，再発例はなかった．

〔考察〕

ER免疫染色とLBA法によるER実測値はよく相関しており，染色態度はほぼER値を反映しているものと思われた．従来E依存性の体癌は比較的予後良好とされているが，ER染色と予後因子(進行期，分化度，リンパ節転移，脈管侵襲）の検討では進行期のみ有意差を認めるにとどまった．ER陰性群ではKi-67標識率が分化度など，いわゆる癌の悪性度と相関しており，Eを介さず癌遺伝子の活性化などによる増殖能の亢進が優位に作用しKi-67標識率が高く，予後不良となっていることが推測され，Ki-67が予後推定のマーカーになりうることが示唆された．ER陰性群，陽性群間のKi-67標識率を比較すると，閉経前の群，すなわちEの影響をより強く受ける症例においてKi-67標識率はER陽性例で有意に高く，癌に進展するにつれてステロイドホルモンの制御から逸脱するとはいえ，比較的若年者の体癌では細胞増殖という点に関してはEの影響は大きいと考えられた．しかしこれらの症例の予

後は良好であり，ER陽性群においてはKi-67は必ずしも予後を推定するマーカーにはなりえないことが示唆された．

〔結論〕

従来より，ERの有無やKi-67標識率による予後の推定が行われてきたが，各々単独では必ずしも明確な差が認められず，両者を総合評価することによって，より明瞭な差異が認められ，E依存性と細胞増殖能を指標とした免疫組織化学的検索により，体癌の悪性度を類推することが可能と思われた．

論文審査の要旨

子宮体癌はホルモン異存性腫瘍であり，ことにエストロゲン依存性により，予後に影響することが知られている．ことにエストロゲンレセプターの欠如する症例では予後の悪いことが注目されている．

本研究では，エストロゲンレセプター（ER）と細胞増殖能の指標となるKi-67を同時に組織染色を行い，組織型・癌の進行度・卵巣機能・予後等との関連を追求した．その結果，ERは閉経によって差は認めなかったが，Ki標識率は閉経群で増加し，ER陰性群ではKi標識率は分化度など癌の悪性度と相関しており，Ki-67が予後推定のためのマーカーとなり得ることが示唆された．一方，ER陽性群ではKi標識率も高く，ホルモン環境の影響が強く影響すると考えられた．臨床上，価値の高い論文である．

主論文公表誌

子宮体癌におけるエストロゲンレセプターの発現と抗Ki-67抗体を用いた細胞増殖能についての免疫組織化学的検討

東京女子医科大学雑誌　第67巻　第12号　1054-1062頁（平成9年12月25日発行）菊地愛子

副論文公表誌

1) Sick Sinus Syndrome合併妊娠・分娩の1例．日産婦東京会誌　40(4)：437-440（1991）菊地愛子，中谷明子，武田佳彦，高木耕一郎，中村正雄
2) 装具による治療を必要とした正常分娩後恥骨結合離開の1例．日産婦東京会誌　43(1)：44-46（1994）菊地愛子，木村好秀，対馬ルリ子，五味淵秀人，木戸浩一郎
3) HPV感染症例と軽度異形成症例の細胞診断上の取り扱いに関する検討．日臨細胞会誌　36(2)：157-162（1997）横須賀薫，木村祐子，黒瀬雅美，菊地愛子，石巻静代，井口登美子，武田佳彦
4) 多発性皮膚転移を伴った子宮頸部未分化癌の1例．日産婦関東連会報　34(1)：15-17（1997）武者稚枝子，矢島正純，石巻静代，菊地愛子，安達知子，井口登美子，武田佳彦
5) 保存的に管理しえた卵管間質部妊婦の1例．日産婦関東連会報　32(3)：301-305（1995）木戸浩一郎，木村好秀，笠井靖代，対馬ルリ子，菊地愛子