

aGVHD 累積発症率も HHV-6 陽性例で有意に高率であった (78% vs 22%, $p=0.04$)。

【結論】 HSCT 早期にみられる HHV-6 の再活性は、cutoff 値 25 copy 以上で II-IV aGVHD の危険因子になる可能性があり、これらの cutoff 値を参考に、より早期に抗ウイルス療法を開始することで virus 感染症はもとより、付加的因子による TRM の増加を防げる可能性が示唆された。

P1-6.

Tissue array を用いた乳癌における LMO4、RUNX3 発現の検討

(茨城：乳腺科)

○藤田 知之、名倉 直彌、越川佳代子

西村 基、藤森 実

(防衛医科大学校病態病理学)

小林 隆之、岩屋 啓一

(千葉県がんセンター生化学研究部)

中川原 章

【背景】 LMO4 は乳癌の腫瘍発生に重要な役割を果たしていると考えられ、乳癌組織の mRNA および蛋白レベルで高発現し、乳癌細胞での核内発現と予後不良に相関があるとされている。さらに LMO4 発現は ER α と負の相関があり、HER2 とは正の相関があるとの報告がある。一方 RUNX3 は胃がんの腫瘍抑制遺伝子として報告された転写因子で、乳癌を含む多くの癌でエピジェネティックな修飾や蛋白質の局在異常により腫瘍抑制遺伝子として機能していると報告されている。胃がん細胞株の cDNA マイクロアレイ解析で、RUNX3 が LMO4 を down regulation するとの報告があり、乳癌においても重要な役割を果たしていることが考えられる。

【対象】 今回われわれは、Tissue array を用いて 1995 年から 1999 年に手術を施行された 223 例の乳癌症例を対象に LMO4 および RUNX3 の免疫組織染色を行い、蛋白発現について臨床的背景と病理組織学的背景との比較検討を行った。

【結果】 ① LMO4 蛋白発現は HER2 蛋白発現 ($p=0.03$) および核グレード ($p=0.045$) と有意な相関を認めた。② RUNX3 蛋白発現と臨床および病理組織学的因子との相関は認めなかった。③ LMO4 と p53 の発現に有意な相関を認めた

($p=0.03$) が、RUNX3 と p53 および RUNX3 と LMO4 の発現に相関は認めなかった。④ LMO4 発現および RUNX3 発現と無再発生存期間および全生存期間に相関は認めなかった。

【結論】 LMO4 発現と核グレードに相関が認められたことより、LMO4 蛋白が生物学的悪性度を反映している可能性が示唆された。また、LMO4 蛋白と HER2 蛋白、LMO4 蛋白と p53 蛋白の発現に有意な相関を認めたことより、LMO4 を介した蛋白-蛋白会合が示唆された。今後さらなる in vitro での基礎的解析が必要である。

P1-7.

同一子宮体癌株より作成した 3 種の CDDP 耐性株についての基礎的検討

(産科婦人科学)

○佐川 泰一、藤東 淳也、三森 麻子

西 洋孝、伊東 宏絵、井坂 恵一

【目的】 CDDP は婦人科悪性腫瘍における化学療法の key drug であるが、子宮体癌では、CDDP 耐性になり易いことが治療上大きな障害になっている。本研究では、子宮体癌に対する新しい治療法を模索するため、同一株 (EI) より樹立した 3 種の CDDP 耐性株の性状について解析を行った。

【方法】 CDDP 耐性株の作成は、当教室にて樹立された子宮体癌細胞株 EI を用いて、CDDP の段階増量法と大量投与法の 2 種類の方法を用いて作成した。次にそれぞれの細胞についてプラチナ濃度、増殖能、腫瘍マーカー産生能、浸潤能、移植能、転移能、薬剤耐性遺伝子、GSH 濃度について検討した。

【成績】 形態的に 3 種類の耐性株が作成された。原腫瘍の培養細胞は小型の多稜形を示すのに対し、EICR-Ia (以下 Ia) は類円形で、EICR-II (以下 II) は大多稜形、EICR-If (以下 If) は円形で浮遊細胞であった。細胞内プラチナ濃度は、EI と比べると Ia、II では減少し、If では増加していた。成長曲線は耐性株で低下していた。腫瘍マーカーは TPA、LDH の産生が上昇していた。浸潤能は耐性株で高く認められた。nude mouse への接種では Ia は生着をみず、If で遠隔転移がみられ、II で近隣臓器への転移をみた。薬剤耐性遺伝子は、MRP、Topo-II は全例、GST- π は全耐性株で発現。MDR-1 は If で認

めなかった。細胞内 GSH 濃度は Ia、II で高かった。

【結論】 1) CDDP の投与法の違いにより異なる耐性機構と思われる耐性株が作成された。

2) CDDP 耐性となった細胞は高い浸潤能、転移能を示した。

3) 性格の異なる細胞株が作成されたことにより、再発子宮体癌では個々にあった治療の選択をする必要性が示唆された。

P1-8.

術前化学療法後の non-pCR 症例の遺残腫瘍における Ki-67 高発現は再発・生存予測因子である

(乳腺科)

○海瀬 博史、山田 公人、緒方 昭彦
上田 直子、小田 美規、小松誠一郎
細永 真理、松村真由子、河合 佑子
河手 敬彦、宮原 か奈、上田 亜衣
河野 範男

(病院病理部)

佐藤 永一

Ki67 高発現は乳癌の予後因子であるが、術前化学療法施行後の発現状況に関しての報告は少ない。Guameri らは、術前化学療法後遺残腫瘍の Ki67 高発現は再発・予後因子である事を報告している。今回我々は術前化学療法後の手術症例のうち non pCR 症例の残存腫瘍における Ki67 発現を解析し再発予後に与える影響について検討を行った。

【対象】 2003 年 5 月から 2010 年 6 月に当科にて術前化学療法を行い手術施行した 230 例の内、再発 18 例、無再発 52 例。

【方法】 化療前・手術後の乳がん組織における Ki67 免疫染色を施行。それぞれ hot spot 3 箇所 の 400 倍視野の乳癌細胞総数と Ki67 陽性細胞をカウントし陽性率を算定した。

【結果】 Ki67 陽性率は再発群・無再発群でそれぞれ、化療前 64.4% vs 29.9%、化療後 59.4% vs 23.8% で、再発群で有意に高発現であった。化療による発現変化は相関係数 0.761 ($p<0.001$) と相関を示した。ROC 曲線より算出したカットオフ値は 55% で、kaplan meier にて再発生存率に有意差を認めた (log-rank test DFS: $p=0.0001$ OS: $p=0.0043$)。ki-67 高発

現は、DFS および OS に対し単変量解析 ($p<0.0001$ 、 $p=0.0014$) 多変量解析 ($p=0.0003$ 、 $p=0.0026$) であった。考察: 乳癌における Ki67 発現は、化学療法後の non pCR 症例の再発・生存予測因子であり、non pCR 症例の術後薬物治療の追加に対し重要な指標となりうる。

P1-9.

大腸癌、乳癌、胃癌組織における miR-17-92 クラスターの解析

(分子病理学)

○呉 偉紅、那 日蘇、藤田 浩司
松山 永久、高梨 正勝、大野慎一郎
田中 正視、鈴木理英子、倉田 厚
黒田 雅彦

腫瘍の発症機構において microRNA (miRNA) による遺伝子の発現制御が重要な役割を果たしていることが明らかになりつつある。腫瘍発生における miRNA の役割は、標的となる mRNA の種類によって、癌遺伝子として機能するもの、あるいは癌抑制遺伝子として機能するものに大別される。癌遺伝子として機能する miRNA の中では miR-17-92 クラスターが注目されている。このクラスターは、悪性リンパ腫や急性白血病などの血液疾患の他に、肺小細胞癌や肝癌など各種の癌においてこのクラスター由来の miRNA の過剰発現や増幅が確認されている。一方で、大腸癌や乳癌、胃癌における詳細な解析は報告されていない。このような背景から、本研究では、これらの腫瘍での miR-17-92 クラスターの発現解析を行った。このクラスターは miR-17-5p/18/19a/20/19b-1/92 の 6 種類の成熟 miRNA を転写する。本研究では大腸癌、乳癌、胃癌及び非腫瘍組織切除材料において、この 6 種の miRNA の発現について LNA probe を用いた in situ hybridization 法及び、Real-Time PCR 法を用いて解析した。特にこのクラスター内における miR-17-5p/18/19a/20/19b-1/92 発現の差異に関して興味深い結果を得たので報告する。