

子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノムシステムの調節異常

米山 剛一

日本医科大学武蔵小杉病院女性診療科・産科

Genetic and Epigenetic Dysregulation in Endometrial Carcinoma

Koichi Yoneyama

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

Endometrial carcinoma arises from the endometrium lining of the uterus and is a common malignancy of the female genital tract. It is generally categorized into two subtypes, types I and II. Type I endometrioid tumors account for 70~80% of cases, and they occur predominantly in premenopausal and perimenopausal women. Type I tumors are low-grade, early-stage, hormonally sensitive carcinomas; invasion of the uterine wall is minimal, so the prognosis is usually good. By contrast, type II endometrial carcinomas, which are primarily serous, are less common, accounting for only 10~20% of endometrial carcinomas. Type II tumors occur mostly in older postmenopausal women, are independent of estrogen exposure, and patients with them have a poor prognosis. The Cancer Genome Atlas Research Network performed an integrated genomic, transcriptomic, and proteomic characterization of 373 endometrial carcinomas. The genetic analyses were based on a combination of somatic nucleotide substitutions, microsatellite instability (MSI), and somatic copy number alterations. On the basis of the results, endometrial cancers were classified into four groups: (1) those with unusually high mutation rates and a unique nucleotide change spectrum (POLE [ultramuted] group); (2) those with MSI tumors, most with MLH1 promoter methylation (MSI [hypermuted] group); (3) those with lower mutation frequency comprising most of the microsatellite stable endometrioid cancers (copy number-low [endometrioid] group); and (4) those consisting primarily of serous-like cancers with extensive somatic copy number alterations and a low mutation rate (copy number-high [serous-like] group). In addition, in respect to pathway alterations, endometrial cancer has frequent mutations in the PI3K/AKT pathway. Regarding the epigenetic regulation of endometrial carcinoma, microRNAs (miRNAs) have received a lot of attention in recent years. miRNAs are a large family of small (approximately 22 molecules) non-coding RNAs that negatively regulate protein-coding gene expression post-transcriptionally. Recent studies have revealed dysregulated expressions of several miRNAs, also termed “onco-miRs,” in various cancer tissues. Therefore, these onco-miRs could be promising prognostic biomarkers of cancer progression and/or metastasis. For example, in a recent study based on array-based comprehensive analyses, we identified miRNAs and mRNAs significantly dysregulated in endometrioid endometrial carcinomas and demonstrated that miR-200a, miR-200b, and miR-429 are onco-miRs that possibly target PTEN in endometrioid endometrial carcinomas.

Understanding of the genetic and epigenetic alterations of endometrial carcinomas may influence adequate treatments for patients.

(日本医科大学医学会雑誌 2017; 13: 22-30)

Key words: endometrial carcinoma, genome, epigenome, microRNA, PTEN

はじめに

子宮体がん（子宮内膜がん）は、子宮体部の内腔を被覆する子宮内膜から発生するがんである（**図 1**）。月経とは異なる子宮からの出血、あるいは閉経後の性器出血を主訴に婦人科を訪れることが多い。治療の基本は手術療法による子宮全摘出術であり、ハイリスクグループには術後に化学療法が追加されることが多い。比較的早期に発見されやすく予後が良いがんと考えられがちであるが、進行がんや特殊な組織型を呈する子宮体がんは予後が悪い。子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノム機構を理解することはより良い治療を提供する基礎となり重要である。

これまで子宮体がんの分類は、エストロゲン依存性があり、予後が良い Type I とエストロゲン非依存性



図 1 Macroscopic appearance of endometrial carcinoma. Endometrial carcinoma arising from lining epithelium of endometrium is observed.

であり、予後が悪い Type II とに大別されてきた¹。組織型では Type I の代表は類内膜腺癌（**図 2-a**）であり、Type II の代表が漿液性腺癌（**図 2-b**）である。

また、子宮体がんのなかで Lynch 症候群に代表される遺伝的素因で発症するケースがあることを忘れるべきではない。

また、最近、国際的に各種臓器のがんゲノム異常の全体像を把握することを目的にがんゲノムアトラス²などの大型プロジェクトが展開された。このプロジェクトから 2013 年に子宮体がんの統合的ゲノム解析が Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma というタイトルで発表され、がんゲノムの特性から子宮体がんが 4 グループに分類されることが明らかとなった²。

近年、子宮体がんにおけるエピゲノムの関わりが徐々に注目を集めてきている。本稿では子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノム機構について解説する。

1. Type I 子宮体がん と Type II 子宮体がん

従来、子宮体がんは、がん発生機序が Type I と Type II との 2 つに大別されるという dualistic model が提唱されてきた¹。Type I 子宮体がん と Type II 子宮体がんの臨床、および病理学的特徴は**表 1**のごとくである^{1,3}。

Type I 子宮体がんは、子宮体がん全体の約 4/5 を占め、閉経前や閉経前後の時期に発生する。リスクファクターとして肥満、高エストロゲン状態、不妊などの内分泌的要素の関与が知られている。組織学的には類内膜腺癌（**図 2-a**）の形態をとり、背景には子宮内膜

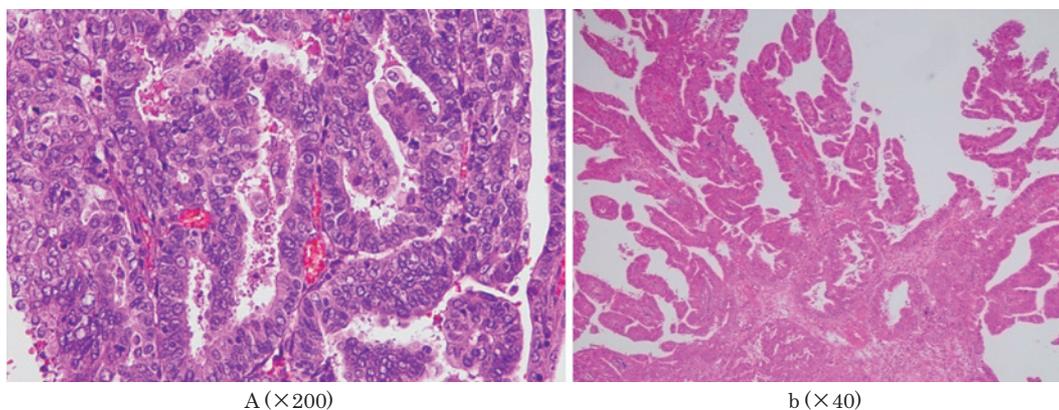


図 2 Microscopic appearances of endometrial carcinoma.

a endometrioid endometrial carcinoma, grade 1

Well differentiated adenocarcinoma resembling endometrial glands were seen.

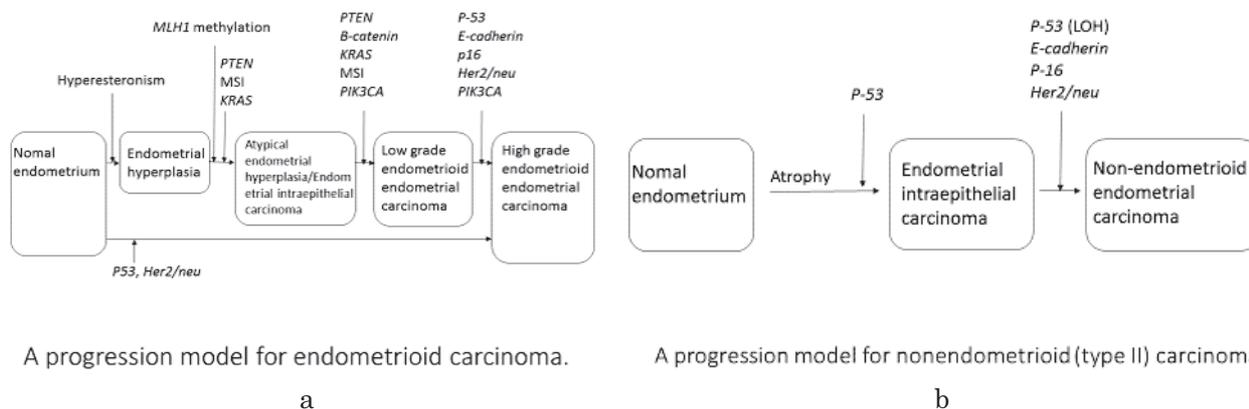
b serous endometrial carcinoma

Papillary proliferation is one of the characteristics of serous endometrial carcinoma.

表1 Clinical and pathological characteristics of type I and type II endometrial carcinoma

	Type I	Type II
Proportion of endometrial carcinomas	4/5	1/5
Menstrual status	Pre- and perimenopausal	Postmenopausal
Endocrine-metabolic disturbance	Present	Absent
Estrogen-associated	Yes	No
Background endometrium	Hyperplasia	Atrophy
Histological type	Endometrioid	Serous, clear cell
Tumor grade	Low	High
Depth of myometrial invasion	Superficial	Deep
Behavior	Stable/indolent	Progressive/aggressive

(文献3より引用)



A progression model for endometrioid carcinoma.

A progression model for nonendometrioid (type II) carcinoma.

a

b

図3 Progression models for endometrial carcinomas. (文献3より引用)

a A progression model for endometrioid carcinoma. (文献3より引用)

PTEN alterations appear central to the initiation of proliferative lesions.

b A progression model for nonendometrioid (type II) carcinomas. (文献3より引用)

p53 mutations play a critical role in the conversion of atrophic endometrium to an endometrial intraepithelial carcinoma.

増殖症を合併することが多い。組織学的な腫瘍のグレードは低く、子宮筋層への浸潤は浅い。発育は緩徐である。

Type II 子宮体がんの比率は全体の約 1/5 であり、閉経後に発症することが多い。エストロゲン非依存性であり、内分泌的要素の関与はみられない。組織学的には非類内膜腺癌の形態をとり、代表は漿液性腺癌(図 2-b) であり、明細胞腺癌も Type II に分類される。背景には萎縮内膜が観察される。組織学的な腫瘍のグレードは高く、子宮筋層への浸潤は深く、腹腔内へも播種しやすい。発育は急速である。

2. 子宮体がんにおける遺伝子変化

Type I 子宮体がんの発生モデルを考えるにあたって、正常子宮内膜から子宮内膜異型増殖症へ、さらに類内膜腺癌へ至る経路が考えられる(図 3-a)³。

MLH1 のメチレーションとともに *PTEN* (phosphate and tensin homologue detected from chromosome 10) 遺伝子変異が腫瘍生成過程の早期に起こり、*PIK3CA*, *KRAS*, β -*catenin* の遺伝子変異とともにマイクロサテライト不安定 (microsatellite instability: MSI) が重要な役割を演じる。MSI に関しては Type I 子宮体がんの約 1/3 に観察されるが、Type II 子宮体がんではまれである⁴⁵。 *PTEN* 遺伝子はがん抑制遺伝子としての機能を有し、*PTEN* の機能異常は PI3K pathway を活性化させ、細胞増殖を増加し、がん化に寄与する。 *PTEN* 遺伝子の不活性化の機序として遺伝子変異、Loss of heterozygosity (LOH), promotor hypermethylation が関与するが、新たなエピジェネティックな機序として microRNA による *PTEN* mRNA の発現抑制の可能性も考えられている⁶。

Type II 子宮体がんに関しては de novo で萎縮内膜から *p53* の変異を経て漿液性腺癌などの非類内膜腺

癌に至る過程 (図 3-b) やすでに存在している類内膜腺癌が脱分化して発生する可能性などが提唱されている⁷. また, 異数性の頻度が高いことや mismatch repair (MMR) メカニズムは保たれていることなどが知られている. Type II 子宮体がんでも特徴的な変化として p53 の変異が挙げられ, 約 90% に観察される. 他方, 類内膜腺癌では p53 の変異は 10~20% にとどまる⁸⁹. 子宮体部漿液性腺癌の初期病変として endometrial intraepithelial carcinoma (EIC) が知られており, 漿液性腺癌が存在する子宮内膜の約 90% に EIC の合併が認められる¹⁰. この EIC の 75~80% にすでに p53 の変異が観察される¹⁰¹¹. EIC から漿液性腺癌への進行には *E-cadherin*, *p-16*, *HER2/neu* の変異が影響を与えると考えられている⁴⁵.

遺伝性子宮体がんは全子宮体がんの約 2~5% に存在する. 子宮体がんに関連する遺伝性症候群の代表は Lynch 症候群, 別名, 遺伝性非ポリポーシス大腸癌 (hereditary nonpolyposis colorectal cancer: HNPCC) 症候群である. 常染色体優性遺伝形式をとる. Lynch 症候群の女性の子宮体がんを発症する生涯リスクは 40~60%, 大腸癌の生涯リスクは 40~60%, 卵巣がんのそれは 10~20% とされる¹²¹³. 臨床的には若年発症, 大腸癌の既往, 家系内の大腸癌, 子宮体がんなどのがん発症者の存在などが観察される. 原因としては DNA ミスマッチ修復遺伝子ファミリー (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*) の生殖細胞変異が判明している. 検査法としては DNA ミスマッチ修復機構の機能異常を検出する指標とされるマイクロサテライト不安定検査が用いられる. また, 腫瘍のパラフィン包埋組織切片を用いて *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* 蛋白に対する免疫組織化学的検査も有用である.

3. The Cancer Genome Atlas: TCGA プロジェクトによる子宮体がんの統合的ゲノム解析

1 つのがん細胞に多数の遺伝子異常が蓄積するのは, 細胞分裂時にミスなく娘細胞にゲノムを伝達する機構が破綻していることが原因と考えられる. これはがん細胞の特徴の 1 つと考えられ, ゲノム不安定性と称される. この中の 1 つにコピー数多型 (copy number variation: CNV) があり, 細胞分裂の複製時にゲノム DNA 断片がコピー数の不安定性により増加, 減少する. そのために遺伝子のコピー数が変化することとなるが, がんにおける体細胞変異としての CNV は, copy number alteration: CNA と呼ばれる. このがん細胞における体細胞性コピー数変化 somatic copy

number alterations (SCNAs) は以下の TCGA による検討において子宮体がんゲノム解析の 1 つの手法として用いられた.

TCGA では, 373 例の子宮体がん (類内膜腺癌 307 例, 漿液性腺癌 53 例, 混合型 13 例) に対して single nucleotide polymorphism (SNP) アレイを用いた SCNAs の解析 (n=363), MSI 検査 (n=373), 全エクソン解析 (exome sequence analysis) (n=248), トランスクリプトーム (n=333), プロテオーム解析 (n=293) などを行い, その結果を 2013 年に Nature 誌に公表した². それらの結果, 子宮体がんを (1) POLE ultramuted, (2) microsatellite instability hypermuted, (3) copy-number low, (4) copy-number high の 4 つのカテゴリーに分類した (図 4).

(1) POLE ultramuted group²

232 例中 17 例 (7%) と頻度は低いが最も予後が良かった. *POLE* 遺伝子変異が陽性のものは, マイクロサテライト不安定性 (MSI) 検査が陰性のものが多いが, ほかの 3 つのグループに比較して圧倒的に遺伝子変異数が多く, ultramuted group と呼ばれることとなった (図 4).

(2) microsatellite instability hypermuted group²

microsatellite instability を呈するグループで予後は中等度であった. 遺伝子変異数は多かった. また, *MLH1* の mRNA expression が減じていて *MLH1* プロモーターのメチル化によるものと考えられた (図 4).

(3) copy-number low (endometrioid cancers) group²

Microsatellite stable で copy-number low であり類内膜腺癌が属するグループであり, 予後は中等度であった. 高頻度 (52%) で *CTNNB1* の変異が観察された. トランスクリプトームの解析では progesterone receptor expression が目立ちホルモン療法が有効であることが示唆された (図 4).

(4) copy-number high (serous-like cancers)²

このグループには漿液性腺癌と 1/4 の grade 3 の類内膜腺癌が包含された. 約 90% の症例に *TP53* の変異がみられ, また, 高頻度に *FBXW7* (22%), *PPP2R1A* (22%) の変異が確認された. 予後は最も不良であった (図 4).

他方, 遺伝子変異に関しては, *PIK3CA* と *PIK3R1*

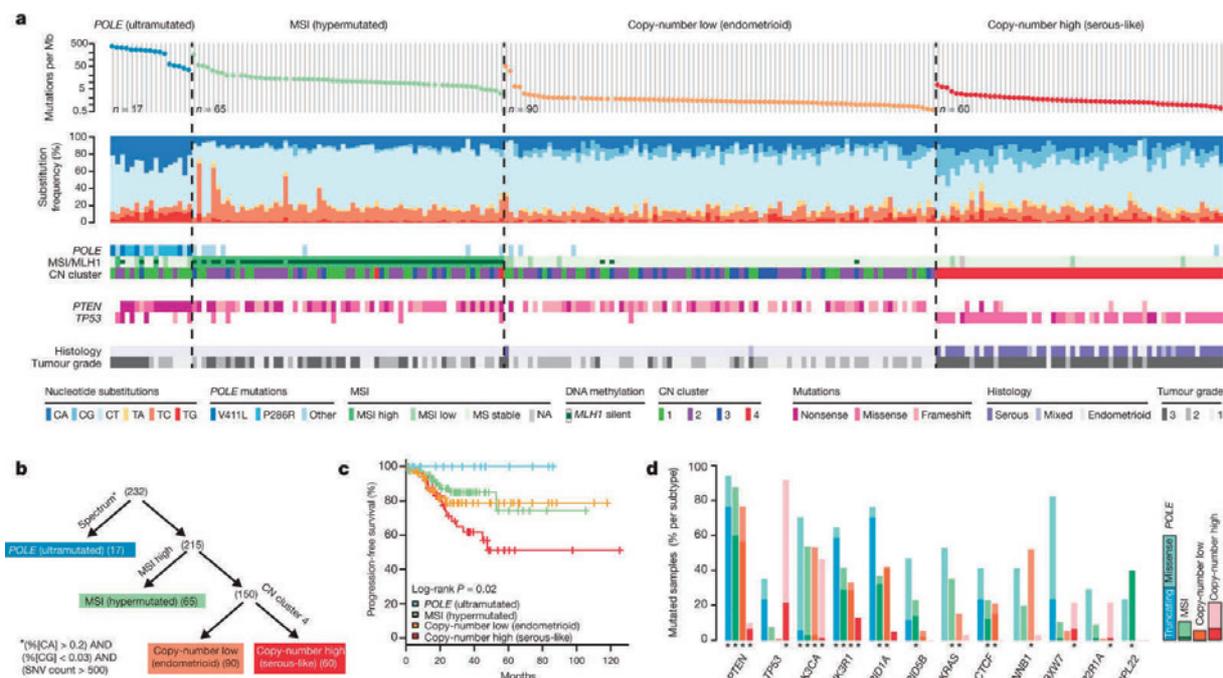


図4 Mutation spectra across endometrial carcinomas. (文献2より引用)

a Mutation frequencies (vertical Axis, top panel) plotted for each tumour (horizontal axis). Nucleotide substitutions are shown in the middle panel, with a high frequency of C-to-A transversions in the sample with POLE exonuclease mutations. CN, copy number.

b Tumours were stratified into four groups by (1) nucleotide substitution frequencies and patterns, (2) MSI status, and (3) copy-number cluster. SNV single nucleotide variant.

c POLE-mutant tumours have significantly better progression-free survival, whereas, copy-number high tumours have the poorest outcome.

d Recurrently muted genes are different between the four subgroups. Shown are the mutation frequencies of all genes that were significantly mutated in at least one of the four groups (MUSiC, asterisk denotes FDR<0.05).

の変異は4つのすべてのグループに認められた。また、これらの変異を有する例ではPTENの変異をとまなうことが多いが、特にmicroastellite instability hypermutedグループとcopy-number lowグループにおいてPTENの変異が同時に起こる傾向にあった²。

パスウェイ解析に関しては子宮体がんではPI3K/AKTパスウェイ内に高頻度で変異がみられ、これはTCGAで研究されたほかのどの種類のがんよりも高頻度であった。

ここまで子宮体がんにおけるゲノム異常をみてきた。ここからは、子宮体がんに関連するエピゲノム機構のうちマイクロRNAに焦点をあてることとする。

4. microRNA

マイクロRNA (microRNA : miRNA) とは、約22塩基(18~24塩基)のRNAであり、タンパク質をコードしない短鎖RNA (non-coding RNA : ncRNA) で

ある。標的遺伝子の messenger RNA : mRNA に結合し、mRNAの分解やタンパク質の翻訳を抑制することで遺伝子発現の調節因子とし、エピジェネティクス機構の1つとして働いている。一つのマイクロRNAは、数十以上の遺伝子を標的とし、発生、分化、細胞増殖、代謝、免疫、がん化など様々な事象に関与している¹⁴。

(1) microRNAの生成と作用

microRNAの生成過程を図5に示す^{14,15}。

核内でII/III型RNAポリメラーゼで転写された primary microRNAは、Drosha-DGCR8複合体と結合する。そしてstemループ部分が切り取られ precursor microRNAとなる。Precursor microRNAは、exportin-5-Ran-GTPにより、核外へ輸送される。Precursor microRNAは、DICERによりstemループ内の不完全相補な二重鎖RNAが切り出される。次に、RNA誘導型サイレンシング複合体(RNA-induced silencing complex : RISC)の働きで二重鎖の片側が

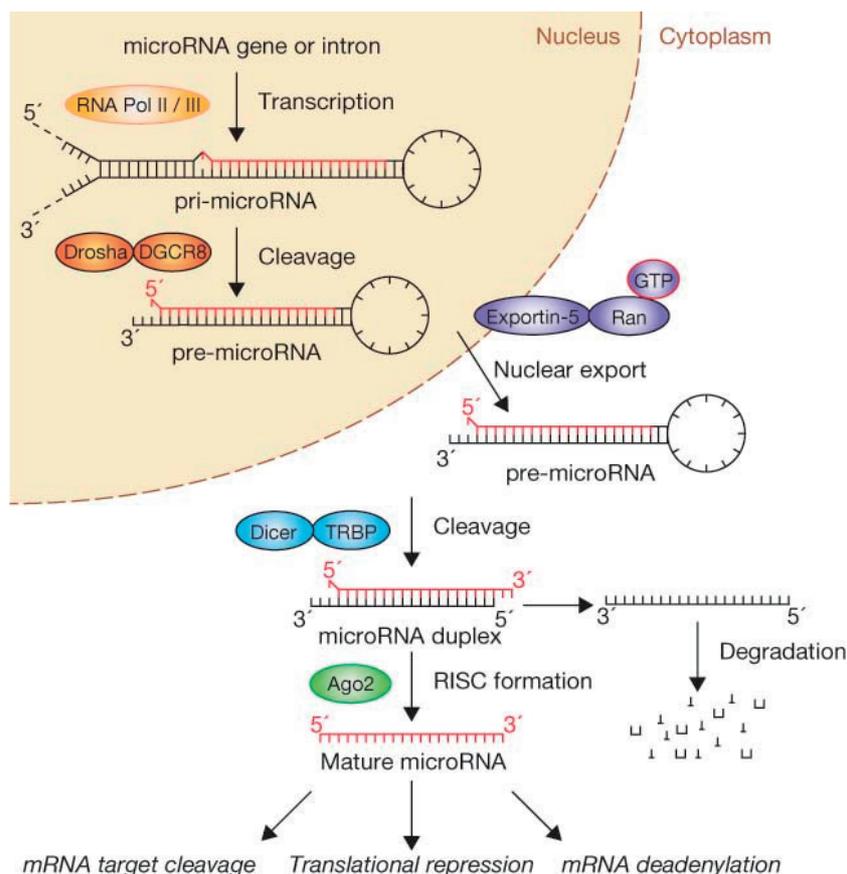


図5 The 'linear' canonical pathway of microRNA processing. (文献14より引用)
The microRNA processing pathway has long been viewed as linear and universal to all mammalian miRNA.

残る。microRNAは、標的 mRNA の主として 3' 側非翻訳領域 (3' untranslated region : 3'UTR) に結合し、mRNA 切断、ならびに mRNA の翻訳阻害や脱アデニル化による不安定化による mRNA の分解を起こし、標的遺伝子の発現を転写後に抑制的に調節している。

microRNAは、個体の発生、分化など正常な機能調節において必要不可欠である。他方、マイクロ RNA の持つ遺伝子調節機構が破綻するとがん、その他の多くの疾患を惹起する原因となり得る。

現在、miRbase version 21ではヒト mature microRNAは、2,500以上の種類が登録されている。

(2) がんと microRNA

がんと microRNA に関する研究は飛躍的に増加している。それらの研究は2つに大別される。第1はがん発生の病態生理と microRNA の関連性に関する研究である。第2はがんの診断や予後推測のバイオマーカーとして microRNA を応用する研究である。

これまでがん化に関連する microRNA の働き手として mature microRNA の miRNA-5p strand に注目

が集まっていた。しかしながら最近では、DICERやDROSHAなど microRNA の生成過程に関係する遺伝子の変異が癌化に関与することが明らかとなってきた。非上皮性卵巣腫瘍 (Sertori-Leydig cell tumor など) の発生に DICER1 の変異が関係することが報告された^{16,17}。

がんに関係する microRNA は、腫瘍の増殖を促す oncogenic miRNA (oncomiRs) と腫瘍増殖を抑制する tumor suppressor miRNA (tumor suppressor miRs) に分けられる。それらの発現を正常組織と腫瘍組織で比較すると、一般的に oncomiRs は腫瘍組織で発現が増加し、tumor suppressor miRs は腫瘍組織で発現が低下している¹⁸ (図6)。

microRNA は mRNA 分解や mRNA の翻訳阻害により抑制的に働いている。例えば、PTEN などのがん抑制遺伝子から生成されたがん抑制 mRNA (tumor suppressor mRNA) を標的としてその mRNA の働きを抑制する microRNA は、oncogenic miRNA と呼ばれる (図6)。言い換えれば、がん抑制遺伝子のメッセージを抑制することでがん化の方向へ導いているこ

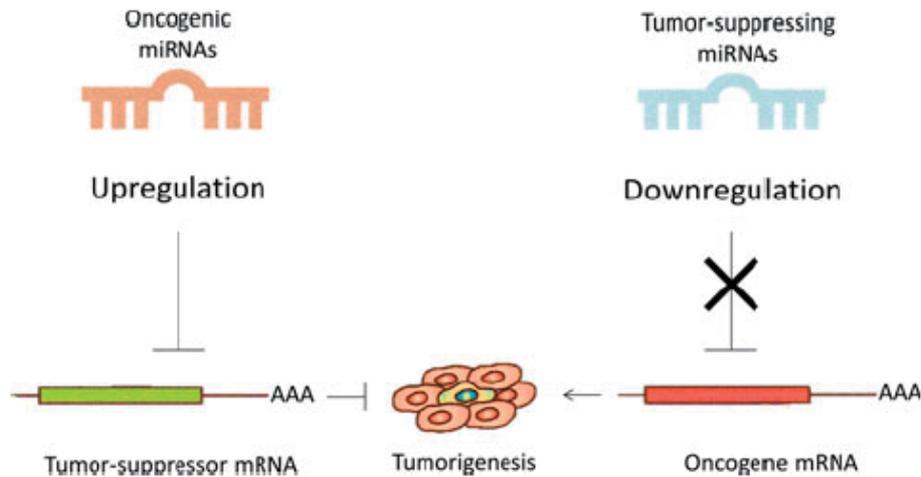


図6 Carcinogenic mechanism of oncogenic miRNAs and tumor suppressor miRNAs.
(文献18より引用)

とになる。その逆が, tumor suppressor miRNA である。

(3) 子宮体がん発生の病態生理としての microRNA, 特に *PTEN* および *PI3K/AKT* パスウェイへの関与

子宮体がんに関する microRNA の研究報告は多数に及ぶ。今回は, 筆者らの研究を紹介する⁶。

前述したように子宮体がんでは *PI3K/AKT* パスウェイが重要な経路である。TCGA による検討から *PIK3CA* と *PIK3R1* の遺伝子変異は子宮体がんの4つのすべてのサブグループに高頻度で認められた (図4-d)。また, *PTEN* の遺伝子変異は copy-number high (serous-like cancers) を除く3つのサブグループでは約80%以上に観察された (図4-d)。

Phosphoinositide 3-kinase (*PI3K*) は, イノシトールリン脂質のイノシトール環3位の水酸基を特異的にリン酸化する酵素である。*PTEN* は *PI3K* の産物の脱リン酸化酵素である。また, *AKT* は *PI3K* 下流の中心的なシグナル分子である (図7)。*PTEN* による抑制がなければ下流へのシグナルが増加し, 細胞増殖が活性化され子宮内膜では異常増殖を促すこととなる。

筆者らは, 最近, 子宮体部類内膜腺癌における microRNA の役割に関して主に array-based に検討した。その結果, microRNA 200 family (*miR-200 family*) のなかの主として *miR-200a*, *miR-200b*, *miR-429* が正常部に比しがん部で高発現していることを確認した。これらは onco-miRs として働き, *PTEN* mRNA を抑制している可能性を示唆した。子宮体部類内膜腺癌では *PTEN* の体細胞変異は高頻度で認められる。他方, *PTEN* 遺伝子の変異以外の機序で *PTEN* mRNA

を抑制し, *PTEN* 蛋白発現を制御している機能を microRNA が担っている可能性が示唆された⁶。

一般的に *miR-200 family* (*miR-200a*, *miR-200b*, *miR-429*, *miR-200c*, *miR-141*) は多くの悪性腫瘍のがん部において低発現していることが報告されている。*miR-200 family* は epithelial-to-mesenchymal transition に関連し, 腫瘍発生に抑制的に働くことが知られている¹⁹。それに対して *miR-200 family* が, がん部で発現が増加していることは子宮体がんにおける microRNA プロファイリングの特徴の1つと考えられる。

(4) がんの診断や予後推測のバイオマーカーとしての microRNA の応用

臨床的事項と microRNA に関連した研究も盛んに行われている。現在, 子宮体がんの確定診断は子宮内膜組織診により行われている。しかし, しばしば高度の疼痛を伴うためほかの補助診断にも期待が寄せられている。

Torres A²⁰らは, 子宮体がんの診断マーカーとして血漿中の *miR-9* および *miR-1228* の組み合わせ, あるいは *miR-9* と *miR-92a* の組み合わせが有用であり, 前者は感度73%, 特異度100%, 後者は感度79%, 特異度100%であることを報告した。また, 血漿中の *miR-200b*, *miR-200c*, *miR-203*, *miR-449a* は, 筋層浸潤が1/2を超えるか否かのマーカーとなることも報告した²⁰。今後も microRNA を臨床的事項のマーカーとして応用する研究が増加することが予想される。

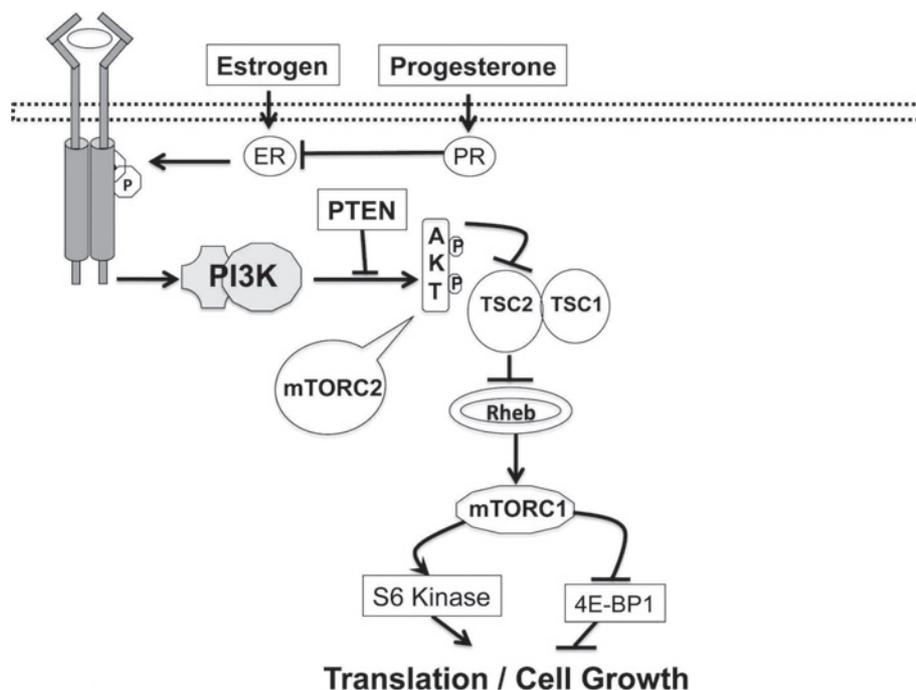


図7 The molecular mechanism leading to endometrial cancer. (文献 20 より引用)
 The simplified diagram depicts the critical pathways in endometrial cancer. Arrows indicate stimulation. Block lines indicate inhibition. ER and PR are likely all nuclear effects, but ER effects could be membrane bound effects.

おわりに

従来、子宮体がんを Type I と Type II の 2 つに大別する dualistic model が提唱されてきた。最近では、さらに TCGA による統合的ゲノム解析の結果、子宮体がんが (1) *POLE* ultramutated, (2) microastellite instability hypermutated, (3) copy-number low, (4) copy-number high の 4 つのカテゴリーに分類されることが明らかとなった。エピジェネティクス機構の 1 つとして遺伝子発現の調節因子の役割で働いている microRNA は、種々の遺伝子を標的として mRNA の分解やタンパク質への翻訳を阻害することで子宮体がんの発生にも関与している。また、がんの診断や予後推測のバイオマーカーとしての microRNA の応用にも期待が寄せられている。

子宮体がんにおけるゲノム・エピゲノム機構を理解することはより良い治療を提供する基礎となり重要である。今後もさらになんがん化の機構が解明され、有効な治療薬の開発につながることを期待される。

文 献

1. Bokhman JV: Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-

17.
 2. Kandath C, Schultz N, Cherniack AD, et al: Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497: 67-73.
 3. Samarathai N, Hall K, Yeh IT: Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstet Gynecol Int* 2010; 2010: 162363.
 4. Liu FS: Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 26-32.
 5. Lax SF: Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444: 213-223.
 6. Yoneyama K, Ishibashi O, Kawase R, Kurose K, Takeshita T: miR-200a, miR-200b and miR-429 are onco-miRs that target the PTEN gene in endometrioid endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 2015; 35: 1401-1410.
 7. Matias-Guiu X, Catasus L, Bussaglia E, et al: Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 569-577.
 8. Llobet D, Pallares J, Yeramian A, et al: Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints. *J Clin Pathol* 2009; 62: 777-785.
 9. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ: p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol* 1995; 26: 1268-1274.
 10. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ: Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995;

- 26: 1260–1267.
11. Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L: p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 150: 177–185.
 12. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al.: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999; 81: 214–218.
 13. Dunlop MG, Farrington SM, Carothers AD, et al.: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 105–110.
 14. Winter J, Jung S, Keller S, Gregory RI, Diederichs S: Many roads to maturity: microRNA biogenesis pathways and their regulation. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 228–234.
 15. 佐藤 史 : microRNA chip によるバイオマーカー開発. *がん分子標的治療* 2015; 12: 456–462.
 16. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al.: Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012; 366: 234–242.
 17. Torrezan GT, Ferreira EN, Nakahata AM, et al.: Recurrent somatic mutation in DROSHA induces microRNA profile changes in Wilms tumour. *Nat Commun* 2014; 5: 4039.
 18. Banno K, Yanokura M, Kisu I, Yamagami W, Susumu N, Aoki D: MicroRNAs in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 2013; 18: 186–192.
 19. Humphries B, Yang C: The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy. *Oncotarget* 2015; 6: 6472–6498.
 20. Torres A, Torres K, Pesci A, et al.: Diagnostic and prognostic significance of miRNA signatures in tissues and plasma of endometrioid endometrial carcinoma patients. *Int J Cancer* 2013; 132: 1633–1645.

(受付 : 2016 年 9 月 8 日)

(受理 : 2016 年 10 月 26 日)
