

た. 次にP及びE<sub>2</sub>結合を反応速度論的に検討するとPの場合は8S結合の存在する場合は内膜癌, 及び正常子宮内膜とも解離定数Kd=2.0×10<sup>-9</sup>MでP-5S結合はKd=1.3×10<sup>-8</sup>Mであつた. E<sub>2</sub>の場合は正常子宮内膜ではKd=2.5×10<sup>-9</sup>であるが内膜癌では親和性が増す傾向が認められた. 以上の検討により, 内膜癌においてはP-8S結合が存在する場合には正常での機構が存在していると考えられ, ホルモン治療の有効である可能性が示唆され, またestrogen receptorそのものが内膜癌のあるものでは性質が変わつてしまつてprogesterone receptorを合成し得なくなると考えられた.

質問 (大阪大) 尾崎 公巳

1. 癌化に伴うERの変化は必発のものですか.
2. 癌化に際してERに対応するDNA塩基配列に必ず同様の変化が起るのでしょうか.

答弁 (京都府立医大) 二岡 清昇

1. 現在のところestrogen receptorそのものが変化すると考えておりますが, 必発かどうかは現在までの症例では断言するのは早計かと思ひますが, その可能性は強いと考えます.

2. アクセプターサイトの問題は今後検討を重ねたいと思ひます.

20. 新しい標識ゲスターゲン<sup>3</sup>H-R 5020を用いた子宮内膜癌progesterone receptorの分析

(帝京大)

加藤 順三, 山本 俊郎, 高水 松夫  
中浜 之雄, 桜井 義則, 味香 勝也  
太田 孝夫, 佐藤 直樹, 荒井 清  
沖永 荘一

(同病理) 瀬戸 輝一

(長野日赤病院) 植田 国昭

1) 目的: 子宮内膜癌のprogesterone (P) receptor (R) は従来<sup>3</sup>H-Pで標識する系で測定されているが, Pの結合は比較的弱く且つPR以外の結合因子に結合する. 今回新しいゲスターゲンをを用いた特異的PR分析の適用性について検討し, 臨床応用したので報告する.

2) 方法: 人内膜癌細胞質. <sup>3</sup>H-R 5020, <sup>3</sup>H-P及び非放射性ステロイド. In vitro 標識法. dextran-charcoal吸着, 10%グリセロール加蔗糖密度勾配超遠心法. <sup>3</sup>H測定. 蛋白量測定はLowry法, 吸光度法. 沈降定数(S)はMartin & Ames法.

3. 成績: ① 沈降パターン上4及び8Sの二つの沈降ピークがみられた. 結合因子はP作用をもつ化合物と

は結合するが, corticoidsやandrogen (A)では抑制されない. estradiol-17βとは軽度に競合する(約15%). 従つてCBG, glucocorticoid R, ARとは結合せず, ERとも軽度に結合するのみで, 結合特異性が高い. PRへの<sup>3</sup>H-R 5020結合の解離定数は10<sup>-9</sup>M, 結合部位数10<sup>-13</sup> moles/mg蛋白のオーダーでありhigh affinity, low capacityであつた. ② 増殖症, 分化・中間型, 未分化型のPR濃度は夫々446 fmol/mg蛋白(5), 160(4), 6.4(4)で, 未分化型では極めて低いか, 欠如していた. またパターン上8SRの変化が主であつた.

4) 独創点: ① 新しいゲスターゲンR5020を用いた系はCBG等の結合蛋白に結合せず, 内膜癌PRの分析上極めて有力な武器である点. ② 本系によるPRの臨床分析した点.

質問 (大阪市立大) 須川 信

内膜上皮の変異(癌化)あるいは月経周期における細胞性格の変化を, レセプター分子の量的, 質的变化として, 検討される意味は十分に理解できますが, レセプターを分離する材料は間質組織を多く含むもので, それから得られたレセプターは, 間質細胞由来のものも含まれていると理解して宜しいか?

答弁 (帝京大) 加藤 順三

量的関係は存じませんが, 間質由来のレセプターも含まれているものと推定されます.

質問 (千葉大) 関谷 宗英

内膜癌のエストラジオール・レセプターの分化度との関連については矛盾した報告が出ている(例えばPollowの報告と先生の結果). これについて先生のご意見は?

答弁 (帝京大) 加藤 順三

たしかにPollowのデータでは未分化に伴つてEstrogen bindingがふれていることが報告されているが, 少なくとも現在までの我々の成績では未分化型ではestrogen bindingが減少しておりました. 我々の成績は他の研究者の報告と大体一致しております.

質問 (千葉大) 河西十九三

Hyperplasiaの組織学的異型度とPRとの関連を検索しておられましたらお教え下さい.

答弁 (帝京大) 加藤 順三

Hyperplasiaの組織像との関連性については検討中でございます.

質問 (京都府立医大) 玉舎 輝彦

我々もR5020を用いて内膜癌progesterone receptorの検索をおこなつておりますが, R5020はestrogen

receptor にも親和性をもっているため, progesterone receptor が存在しないにもかかわらず R 5020 が estrogen receptor と結合し false positive に出現します. この点どのように考えられておられますか.

答弁 (帝京大) 加藤 順三

Estradiol-17 $\beta$  は  $^3\text{H}$ -5020 結合を約15%抑制しますが, 我々の in vitro 系では極めて多量の非放射性 estradiol を入れますので, 生理的条件では可能性は少ないと思います.

## 21. 人子宮内膜における正常周期, 脱落膜化, 悪性化に伴う progesterone receptor の変動

(大阪医大)

渡辺 克一, 植木 実, 神吉 秀一  
佐野 隆, 土居荘之介, 平井 博  
杉本 修

目的: 人子宮内膜の正常周期, 脱落膜化, 悪性化に伴って progesterone (P) receptor が如何に変動するかを詳細に検索した. また, 体部腺癌, 頸部腺癌の組織型による存在様式の検討から内膜癌に対する gestagen 療法に何らかの指標を求めたいと考えた.

方法: 正常周期体部内膜, 妊娠初期脱落膜, P 投与後症例を含む体部腺癌, 頸部腺癌を対象とした. 組織を homogenate 後, 105,000G で遠心し, その上清を Cytosol とした. さらに蔗糖密度勾配遠心法で分画し,  $^3\text{H}$ -P. の存在下で incubate した後, dextran coated charcoal で遊離型を吸着し測定した.

成績: 正常周期に伴う P. receptor の変動は機能層の 8 S に著明で, 増殖中期に増加, 増殖末期及び分泌初期にピークを示し, 分泌中期より急減した. cytosol 及び 5 S では排卵期前後にわずかながら高値を示すが著明な変動を認めなかつた. 体部腺癌, 頸部腺癌の分化型では, receptor は  $K_d = 3.8 \sim 7.6 \times 10^{-9}\text{M}$ , 8S 量は 0.047 ~ 0.120p moles/mg protein を示した. なお脱落膜には認められなかつた.

考案: 正常では生理的に有意義な P. receptor は機能層における 8 S でありこの増減の多くは機能層自身でおこり, 内膜の形態学的変化に何らかの役割を果すのではないかと考えられた. ここで脱落膜から 8 S が検出されなかつたことは, 脱落膜化した間質細胞は 8 S の産生に関して内膜細胞と異なつた態度を示すと推察された. 一方 8 S は体部内膜, 頸部内膜の悪性に伴ない減少し, かつ組織型により差異が見られ, P 投与後の分化型症例においても分離検出されたことから内膜細胞の生物学的性

格や receptor 産生の複雑な機能の一端を知ることができ, gestagen 治療上有益な示唆を得たと考える.

質問 (大阪市立大) 須川 信

内膜のプロゲステロンレセプターのプロゲステロン結合能に対して, コーチゾールが(他のステロイドと較べ)強くコンピートする理由について教示されたい.

答弁 (大阪医大) 渡辺 克一

5 S, 8 S とともに cross contamination がありますので両者とも阻害を受けると考えますが特に 5 S について強いのはおもに CBG, のためでないかと思われます.

追加発言 (大阪市大) 須川 信

子宮内膜の癌化にともない Receptor がどのように変わるかという成績を出すとき, Receptor の origin に間質細胞が関与しているならば, それを含めての解釈がなされなければならない, すべての Receptor が腺上皮のみに由来するという根拠がない現状では, あまり単純に考えてはいけないと思います. また別に上皮の癌化にともない, それをめぐる間質細胞にも Receptor 生成の遺伝子に変化が起つている可能性も考えねばならないでしょう.

## 22. 子宮内膜癌細胞の Mitosis Index と ploidy reduction について

(北海道大)

杏沢 武, 武山 信一, 西谷 巖

内膜癌22例に対して Gestagen をおおよそ1~3週間授与し, 生検および剔出子宮標本について Mitosis Index (MI) を算定してその推移を追求し, 同時に惹起した組織学的変化, 特に subnuclear vacuoles reaction (SV) を観察した. また8例について顕微分光測光法により Feulgen および Fluorescent DNA 量を測定し, Gestagen 授与前後にわたる組織形態上の MI と DNA ploidy との相関を検討して次の結果をえた.

1) 5例の分化型癌において Gestagen により明白な SV が観察され, このような SV 陽性例では MI は著明な減少がみられ, DNA 量も授与前の polyploidy のうち aneuploidy な細胞の脱落が進み, diploid-tetraploid range へ収斂された. 癌に SV が惹起されると, 排卵後の子宮内膜に生理的な SV が認められると腺細胞の分裂が急減するのとまったく同様に, 癌細胞の分裂も急減を呈した. 即ち, SV は3~7日授与後にみられ, この間の Gestagen 量90~360mg によつて癌の MI は60~40% (授与前を100%とする)まで急減し, その後2週間は55~35%まで漸減を示すという MI 分布がえられた.