

P-9 HRTにおけるプロゲステロゲンの抗内膜癌作用に関する検討—STSmRNA発現に及ぼす影響—

京都府立医科大学、社会保険京都病院*
横田和昭、卜部 諭、土屋 宏、大久保智治、
岩佐弘一、北脇 城*、山本宝、本庄英雄

【目的】子宮内膜癌の発生、発育に深く関与していると考えられているステロイドスルファターゼ (STS) は活性型のエストロゲンの生成酵素の一つで、閉経後にも存在している。最近ホルモン補充療法を施行する際、内膜癌予防のためプロゲステロゲンが使用されているが、その抗内膜癌作用には種類によりかなり差異のある事が知られている。今回抗STS作用をもつと考えられる danazol (DZ), tamoxifen (TAM) に加え、各種プロゲステロゲン (MPA, Progesterone (P), Norethindrone (NOR)) が、内膜癌細胞株における STS の酵素活性及び STSmRNA 発現に及ぼす影響について検討した。【方法】内膜癌樹立細胞株 (HEC-59 株) を前培養し、各種薬剤を添加培養後、total-RNA を抽出し、RT-PCR 法により STS の mRNA を検出、Southern 解析及び BAS2000 により同定後その変化を調べた。また、酵素活性は各種薬剤と 48 時間培養し、ホモゲナイズ後 [6, 7-³H] E₁-S を添加し、インキュベート後 [¹⁴C] E₁ を加え TLC にて E₁ を分離し ³H/¹⁴C 比より E₁ 量を測定した。【成績】 STSmRNA の発現に関して、DZ (10⁻⁸M) 添加 1 時間後では 40% の発現抑制、TAM (10⁻⁸M) 添加で 15% の抑制、また MPA (10⁻⁸M) 添加では 70% と著明な抑制を認めた。また DZ (10⁻¹⁰M), TAM (10⁻¹⁰M) MPA (10⁻¹⁰M) 添加 1 時間後では、それぞれ 10%, 15%, 10% の発現抑制で濃度依存性の変化が確認された。また P, NOR (10⁻⁸M) 添加では MPA ほど著明な発現抑制は認められなかった。また、酵素活性も同様の抑制を認めた。【結論】 HRT を施行する際、内膜癌発生予防の為に各種プロゲステロゲンが用いられるが、その内膜癌発生に関与している STS 活性が、他のプロゲステロゲンに比べ MPA において酵素学的かつ遺伝子発現レベルでの強い抑制が確認されその有用性が示唆された。

P-10 ヒト子宮内膜癌細胞における sex hormone-binding globulin (SHBG) mRNA の発現に及ぼすプロゲステロゲンの効果

岐阜大
中西義人、操 良、藤本次良、堀 昌志、
市古 哲、玉舎輝彦

【目的】 エストロゲン依存性の腫瘍である子宮内膜癌に対する高濃度プロゲステロゲンの増殖抑制効果を調べるために、高分化型子宮内膜癌細胞株である Ishikawa 細胞を用いて、一種のエストロゲンの供給機構である、細胞内 sex hormone-binding globulin (SHBG) の mRNA の発現の解析を以下の方法で行った。【方法】 Ishikawa 細胞株に無血清培地にて estradiol-17 β (E₂) および progesterone (P)、あるいは medroxyprogesterone acetate (MPA) を添加培養した後、細胞を回収し、total RNA を抽出した。T7 プロモーターを組み込んだ競合鋳型 DNA より T7 RNA ポリメラーゼを用いて既知濃度の合成 SHBG mRNA を作成し、試料の total RNA の倍数希釈系列と同時に competitive RT-PCR-Southern blot 解析を施行することによって SHBG mRNA の発現レベルを評価した。【成績】 (1) E₂ 単独投与は濃度にかかわらず SHBG mRNA の発現レベルに影響を及ぼさなかった。(2) P および MPA の単独投与は、濃度依存性に SHBG mRNA の発現レベルを抑制した。(3) P および MPA と E₂ (10⁻⁸M) 同時投与は、低濃度 (10⁻¹⁰M) では SHBG mRNA の発現を誘導したが、生理的濃度 (10⁻⁸M) ではわずかに、高濃度 (10⁻⁶M) では著しくその発現を抑制した。【結論】 ヒト子宮内膜癌においてエストロゲンの存在下でも高濃度のプロゲステロゲンでエストロゲン供給の SHBG の発現は強く抑制され、このことは高濃度プロゲステロゲンの子宮内膜癌抑制効果の一つである可能性が考えられた。