

33 Rasを介する細胞増殖能に対する dominant negative ERの効果

九州大生医研, 国立別府病院*

加藤聖子, 堀内新司, 加藤圭次*, 上岡陽亮, 栗秋ユミ子, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫

[目的] 変異型 $[^{12}\text{Val}]$ Ki-Rasを発現している NIH3T3細胞における造腫瘍能の獲得には estrogen receptor(ER)の発現と機能の亢進が関与している. そこで dominant negative(DN) ERを用いてERの作用機構を解析した. [方法] 1)DN作用を持つことが報告されている codon554AGCのAが欠失し frameshiftを起こしている ER変異体(DNER)を site-directed mutagenesis法により作製し, 変異型Ras蛋白, DN ERを単独, または共に発現している NIH3T3細胞株を樹立した(K12V, DNER K12VDNER細胞とする). 2)ER蛋白の発現を免疫染色で解析した. 3)細胞の形態, 増殖能の変化を解析するとともに細胞周期をFACSで検討した. 4)cyclinD, -E, -A, -B, -G, p21, p27, MAPKの発現を Western blot法で, Ras蛋白の発現を免疫沈降法により解析した. [成績] 1)ER蛋白はK12V細胞では核に局在していたのに対し, K12VDNER細胞では, 細胞全体にびまん性に存在していた. 変異型K-Ras蛋白の発現量は同等であった. 2)DNER細胞の形態, 増殖能は mock細胞と比べ変化がなかった. K12V細胞と比べK12VDNER細胞では細胞の肥大化と多核細胞の増加, FACSで4倍体細胞の顕著な増加と8倍体細胞の出現が観察され, 増殖能は著明に抑制された. 3)K12VDNER細胞ではK12V細胞に比べ, cyclinD, -E, -A, p27の発現は差がなかったが, G2/M期の調節に関与するcyclinB, -G及びp21の発現増加とMAPK活性低下を認めた. [結論] 1)変異型Ras蛋白を発現している NIH3T3細胞では, ERの発現と機能が形質転換に必須であり, 誘導されたERは, G2/M調節を破壊し細胞増殖に関与していることが示唆された.

34 G1体癌、複雑型異型増殖症に対するMPA療法

北里大

川口美和, 上坊敏子, 今井 愛, 秦 宏樹, 林 玲子, 蔵本博行, 西島正博

[目的] 体癌症例の増加に伴い若年の G1腺癌、異型増殖症が経験されるようになっている。このような症例では妊孕能温存を考慮する必要があり、プロゲスチン療法の有用性が期待される。そこで子宮体癌、複雑型異増殖症に対する MPA療法の治療効果、その後の妊娠について検討する。[方法] 1987～1998年の間に MPA療法を施行した複雑型異型増殖症(以下 CAH) 0例、G1腺癌 7例、計 27例を対象とした。年齢は 24～53歳に分布し、平均年齢は、CAH 37歳、G1腺癌 32歳であった。投与量は CAHに対しては MPA 10mgの周期的投与 (14日間内服後 14日間休薬)を 6周期施行するか、400mg/日の連日経口投与を行なった。また、体癌に対しては 600mgの連日経口投与を原則とし、無効例に対しては 800mg/日までの増量を試みた。月 1 回の内服細胞診、組織診で経過を観察し所見の消失が 4週以上続いたものを有効と判定した。[成績] CAHでは周期的投与の 12例中 10例、400mg/日投与の 8例中 6例の計 16例で、G1腺癌 7例中 4例で腫瘍の消失を認め奏効率はそれぞれ 80%、57%であった。G1腺癌有効例の MPA投与期間は 27～45週で、18～24週で所見の消失を認めた。一方、無効例の投与期間は 17～63週であった。また CAHでは周期的投与群の 1例に、G1腺癌では 2例に投与終了後 19～23週で再発を認め、子宮摘出に至っている。なお CAHから体癌に進行した症例は周期的投与群の 2例であった。また CAHの 3例、G1腺癌 2例で病変消失後の排卵誘発を施行し妊娠例を得た。挙児希望のある奏効例 24例中では 20%の妊娠率であった。[結論] CAHでは MPA療法の高い効果が期待できる。G1腺癌では限界があるものの、有効例では所見消失のためには少なくとも MPA 600mg/日の 18週の投与が必要である。