

250 子宮内膜癌組織のエストロゲンレセプターの発現の有無と骨塩量の関連性

鹿児島大

徳久琢也, 辻 隆広, 神尾真樹, 藤江由夏, 堂地 勉, 吉永光裕, 永田行博

【目的】子宮内膜癌組織のエストロゲンレセプター (ER) の発現の有無は, 内因性エストロゲンのブライミングの多寡を反映すると言われている。また E は骨塩量 (BMD) を高めることから, ER を有する閉経後子宮内膜癌患者は BMD が高い可能性を示唆する。しかし, それを証明した報告はない。本研究の目的は, 閉経後子宮内膜癌組織 ER の発現の有無と BMD の関連性を検討することである。【方法】当科で経験した閉経後子宮内膜癌患者 (62.5 ± 7.2歳) で BMD を測定し得た48例を対象とした。年齢, 閉経後年数 (YSM), 身長, 体重, BMI を調査した。DEXA で体脂肪率, 体脂肪量, 腰椎 BMD (L2-4) を測定した。子宮内膜癌組織のホルモンレセプターは, ホルマリン固定パラフィン包埋した手術材料を Novocastra 社の ER Ab (1:40), Progesterone receptor (PR) Ab (1:40) を用い, SAB にて免疫組織化学染色法で測定した。子宮内膜癌組織の ER, PR の有無と BMD や背景因子とを比較検討した。【成績】ER 陽性群 (n=35) と陰性群 (n=13) で年齢, YSM, 身長, 体重, BMI, 体脂肪率, 体脂肪量に全く差を認めなかったが, BMD は ER 陽性群で 0.93 ± 0.18 , ER 陰性群で 0.79 ± 0.17 (g/cm²) であり, 有意に ER 陽性群で高かった*。重回帰分析でも ER 陽性群の BMD が依然高かった*。PR 陽性群 (n=36) と PR 陰性群 (n=12) では, 背景因子, 体脂肪パラメータ, BMD (0.91 ± 0.2 vs 0.86 ± 0.15 , $P=0.47$) に有意差を認めなかった。【結論】ER 陽性の子宮内膜癌患者の BMD が高いことを初めて明らかにした。これは ER の有無が内因性 E のブライミングの多寡を反映することに起因すると思われる。

251 子宮体癌細胞におけるER,PR, サイクリンGの機能

九州大生医研・福岡大* 堀内新司, 加藤聖子, 上岡陽亮, 寺尾泰久, 西田純一, 江本 精, 蜂須賀徹*, 瓦林達比古*, 和氣徳夫

【目的】K-Ras及びエストロゲンレセプター (ER) は共に子宮体癌の発生に関与する。本研究ではK-Ras及びERがいかなる分子機構との相互作用により子宮体癌の癌化に関与するかを解析した。【方法】1) 12Val変異型K-Rasを発現する子宮体癌細胞株HOUA細胞へ野生型ER或いはERを不活化するドミナントネガティブER (DNER) を形質導入した (HOUA-ER細胞, HOUA-DNER細胞)。2) NIH3T3細胞へ [12Val] K-Rasを形質導入し (K12V細胞), さらにプロゲステロンレセプター (PRB) (K12VPR細胞), サイクリンG1 (CG) (K12VCG細胞) を形質導入した。3) 形質導入に伴う各細胞の増殖能及び軟寒天培地でのコロニー形成の変化を解析した。4) 各細胞におけるERの転写因子としての機能をルシフェラーゼアッセイで検討した。【成績】1) HOUA或いはmock細胞に比し, HOUA-ER細胞の増殖は亢進し, HOUA-DNER細胞の増殖は抑制された。細胞周期調節蛋白の発現を解析したところ, HOUA-ER細胞ではサイクリンG発現が顕著に抑制されていた。2) 造腫瘍能を有するK12V細胞ではmock細胞に比べ, ERの発現及び機能亢進, PRB及びCGの発現抑制が観察された。3) K12VPR細胞及びK12VCG細胞ではK12V細胞に比べ, ER転写能の抑制が認められ, 同時にコロニー形成も抑制された。4) cAMP刺激によりK12V細胞のPRBの発現は増加した。【結論】1) ERの転写因子としての機能は子宮体癌細胞の増殖に関与する。同時にPRB或いはCGの発現の抑制はさらなる細胞増殖の亢進に貢献する。2) 活性化型Rasの発現に伴うPRBの発現抑制はA-キナーゼ経路を介することが示唆された。

252 ヒト子宮内膜癌におけるretinoid receptors および17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2の発現に関する検討

東北大, 同病理診断学*

伊藤 潔, 宇都宮裕貴, 今野 良, 佐藤信二, 矢嶋 聡, 笹野公伸*

【目的】retinoid(R)はvitamin A誘導体であり, retinoic acid receptor (RAR)やretinoid X receptor (RXR)と結合し種々の遺伝子の発現を調節する。in vitro実験においてRは子宮内膜細胞の増殖期より分泌期への分化を促進するが, ヒト子宮内膜癌での作用に関しては不明な点が多い。今回我々はヒト子宮内膜癌におけるRAR, RXRの発現を検索するとともに, 活性型エストロゲンを非活性型エストロゲンへと転換し局所でのエストロゲン活性を調節する酵素である17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 (17β-HSD type2), およびprogesterone receptor(PR), estrogen receptor(ER)などの関連を検索した。【方法】同意を得て採取されたヒト子宮内膜癌46例でのRAR, RXRの発現および17β-HSD type2, PR, ERの発現をABC法にて免疫組織科学的に検索した。また培養細胞を用いた検討も加えた。【成績】RAR βおよびRXR α, γ は子宮内膜癌細胞や間質で核に発現が認められた。各々の陽性例は21例 (46%), 46例 (100%), 23例 (50%)であり, RAR α, γ およびRXR βは全例陰性であった。17β-HSD type 2の発現は17例 (37%) にみられRXR γ の発現との間に有意な相関が認められた。RL-95-2子宮内膜癌培養細胞を用いた検討ではRAの添加により17β-HSD type2の発現はup regulateされた。またRXR γ の発現はprogesterone receptorの発現と有意に相関し, 年齢とは逆相関を示した。【結論】ヒト子宮内膜癌細胞ではRAR β, RXR α, γ および17β-HSD type2が広く発現しており, 特にRXR γ が17β-HSD type 2を介してエストロゲンの局所調節に関与している可能性が示唆された。