

313 子宮体癌における p27 蛋白発現に関する検討

広島大

大下孝史, 重政和志, 永井宣隆, 向井啓司, 白山裕子, 川上洋介, 大濱紘三

【目的】子宮体癌における p27 蛋白発現の意義について考察し, cyclin E, CDK2 発現, telomerase 活性との関連性を検討すること。【方法】患者の同意が得られた子宮体癌 28 例, 正常子宮内膜 16 例 (閉経後 7 例, 増殖期 4 例, 分泌期 5 例) を対象に, p27, cyclin E, CDK2 の発現を免疫組織染色 (ABC 法) で検討した。まず発現率を検討し, 次に陽性細胞の割合で 5 段階 (0~4), 染色強度で 4 段階 (0~3) にスコア化し, その積を便宜的に蛋白発現量とした。同時に凍結組織を用い TRAP 法により telomerase 活性も定量化した。【成績】p27 の発現率, 発現量は, 子宮内膜増殖期 (発現頻度 100%; 発現量 3.0), 分泌期 (100%; 5.6) に対し, 子宮体癌 (42.9%; 1.0) では有意な低下が認められた ($p < 0.01$)。また, p27 発現が消失している癌組織に隣接する正常内膜腺では, 17 例中 6 例 (35.3%) にその発現が維持されていた。また, cyclin E と CDK2 の発現量には正の相関関係があり ($n = 44, r = 0.45, p < 0.05$), 一方 p27 と cyclin E には逆相関の傾向があったが, 閉経後の内膜では cyclin E, p27 は発現率, 発現量ともに低下していた。子宮体癌の p27 発現量は初期例 (0 期, I 期) での 1.44 に対し進行例 (II 期, III 期, IV 期) では 0.3, 分化度については G1 の 0.67 に対し G2+G3 では 0.61, リンパ節転移の有無については陰性例での 0.56 に対し陽性例では 0.33 とそれぞれ低下していた。telomerase 活性値は p27 発現例では 24.7 であり, 非発現例での 43.8 に比較して有意差はないものの低値を示したが, p27 強発現例の中にも強い telomerase 活性を示す例が存在した。【結論】子宮体癌においては p27 発現の消失が癌化に関与している可能性が示唆されたが, telomerase 活性発現との関連性はなかった。

★314 造腫瘍能獲得機構における Ras, ER, p53 の相互作用

九州大生医研

加藤聖子, 堀内新司, 上岡陽亮, 寺尾泰久, 西田純一, 和氣徳夫

【目的】子宮体癌の発癌機構に関与することが知られている Ras, エストロゲンレセプター (以下 ER), P53 を介するシグナル伝達系と細胞増殖制御の関連について検討した。【方法】1) 活性化型 K-Ras, dominant negative (DN) ER を単独に, または共に発現する NIH3T3 細胞株を樹立 (K12V 細胞, K12VDNER 細胞) し, 細胞増殖及び造腫瘍能を解析した。2) p53, p21, mdm2 の発現をウエスタンブロット法・免疫沈降法で解析した。3) ER, p53 による転写活性をルシフェラーゼアッセイで検討した。【成績】1) K12V 細胞は造腫瘍能を持ち, ER 発現の増大と転写因子機能の亢進が造腫瘍能獲得に関与していた。2) DNER 発現により, K12V 細胞の造腫瘍能は抑制され, p21 発現を介した細胞老化が誘導された。3) p53 による転写活性は K12V 細胞で有意に抑制 (20%) され, K12VDNER 細胞で亢進 (250%) されていた。4) K12V 細胞での mdm2 蛋白発現量は, mock 細胞と同様であったが, K12VDNER 細胞では顕著に抑制された。mock 細胞に比し p53-mdm2 結合の亢進を K12V 細胞で認めた。5) K12VDNER 細胞における DNp53 の一過性発現は p21 発現抑制を介し, 細胞老化誘導を抑制した。【結論】1) DNER による細胞老化誘導に p53-p21 を介する経路の関与が示されたため, ER による p53 の負の制御が示唆された。2) 活性化型 K-Ras は ER 機能の亢進を介して造腫瘍能の獲得に関与する。本過程には ER による mdm2 発現の維持及び p53-mdm2 結合を介した p53 機能抑制が関与することが示された。3) 以上から活性化型 K-Ras による細胞癌化には, ER による mdm2 を介した p53 機能抑制が関与することが示唆された。

315 子宮体癌の発生および進展過程における アポトーシスと Bcl-2, Bax 蛋白の発現動態

和歌山県立医大

粉川克司, 重根俊彦, 梅咲直彦

【目的】アポトーシスは種々のがんの発生や進展に関係している。今回われわれは, 子宮内膜増殖症および子宮体部類内膜腺癌組織におけるアポトーシスについて検討した。【方法】あらかじめインフォームド・コンセントを得た患者より手術時に採取した子宮内膜病変を用いて, In situ DNA3'末端標識法によりアポトーシスについて検討した。さらに免疫組織化学的手法を用いて Bcl-2 および Bax 蛋白の発現についても検討した (学内倫理委員会承認)。【成績】In situ 法による解析において, 子宮内膜増殖症では DNA 断片化細胞はほとんど認められなかったが, 子宮内膜異型増殖症ではその数は増加し, 類内膜腺癌ではさらに増加した。組織学的分化度との関係では Grade 3 で有意にアポトーシス細胞は増加した。また, アポトーシス細胞数は, 手術進行期や筋層内浸潤の有無とは相関を示さなかったが, リンパ節転移陽性例では有意に多かった。免疫組織化学的検討においては, 子宮内膜増殖症では Bcl-2 蛋白の強い免疫反応を認めたが, 子宮内膜異型増殖症では Bcl-2 陽性細胞数は減少し, 類内膜腺癌では免疫反応はさらに減弱した。一方 Bax 蛋白は子宮内膜増殖症や子宮内膜異型増殖症に比べて, 類内膜腺癌で免疫反応の増強が認められた。【結論】子宮内膜増殖症に比べて子宮内膜異型増殖症, さらに類内膜腺癌ではアポトーシスが増加し, Bcl-2 の発現は減少し, Bax の発現が増強することが判明した。以上の検討より, 子宮体癌の発生と進展に, アポトーシスおよび Bcl-2, Bax 蛋白の発現が関与していることが示唆された。