

P-1 サイクリン D の子宮内膜癌化に伴う発現パターンの変化と癌遺伝子治療への応用の基礎的検討

九州大生医研

加藤秀則, 近藤晴彦, 浅野間和夫, 松田貴雄, 和氣徳夫

【目的】細胞周期の G1→S 移行に不可欠な分子であるサイクリン D1, D2, D3 の正常子宮内膜と内膜癌での発現パターンを比較する。癌に特徴的な変化があればこれを利用して癌細胞の増殖を阻害できるか否かを検討する。

【方法】(1) 正常子宮内膜増殖期 6 例, 分泌期 6 例, 内膜癌細胞株 5 株, 内膜癌標本 23 例を対象とし, 全てインフォームドコンセントを得たものを用いた。RNA, 蛋白を抽出し, それぞれに特異的なプライマーと抗体で PCR とウエスタンブロットを行い発現を解析した。(2) D1 に特異的なアンチセンスオリゴ DNA を作製し癌細胞株に添加し細胞増殖の変化を FACS にて解析した。

【成績】(1) 正常子宮内膜では増殖期, 分泌期とも全例 D1, D2 の双方を発現していた。D3 の発現はみられなかった。(2) 内膜癌細胞株, 内膜癌症例の全てで D1 の発現が強くみられ D2 の発現が消失していた。類内膜癌の分化度, 組織型には無関係であった。(3) D1 のみ発現する内膜癌細胞株 HHUA にアンチセンスオリゴ DNA を添加したところ三日目で G2 期の細胞が対照で 14.4% であったのに対し 7.1% に低下し, 1 週間目では細胞死が多くの細胞で観察された。

【結論】(1) 内膜癌化に伴いサイクリンの発現パターンが D1 に特異的に変移する。他の癌では異なった変化を示すのに対し, 内膜癌では全例でみられたことより, 内膜癌の発癌機構に連動した特徴的な変化であることが示唆された。(2) D1 ノックアウトマウスが正常に発育するとの報告と, 今回の我々の検討より子宮内膜癌遺伝子治療に D1 を標的とすることの有用性も示唆された。

P-2 石川細胞における IFN- γ 細胞増殖に対する作用と IRF-1 発現

京都府立医大

大久保智治, 黒星晴夫, 北宅弘太郎, 上野有生, 中山 毅, 本庄英雄

【目的】がん治療において, 遺伝子治療による臨床試験が国内でも徐々に開始されており, がん抑制遺伝子の機能解析は急務である。IFN regulatory factor-1 (IRF-1) は IFN 発現調節蛋白として同定され, IFN 依存性の発現調節を受け, 免疫系の制御因子として知られている。その後がん抑制遺伝子としての機能が示唆されている。近年婦人科がんの中で増加傾向にあるといわれる子宮内膜がんと IFN の抗腫瘍効果, IRF-1 発現との関係を示す報告は見られない。われわれは子宮内膜がん樹立細胞株である石川細胞を用いて, IFN- γ の細胞増殖に対する作用と IRF-1 発現との関係を検討した。

【方法】子宮内膜がん樹立細胞株である石川細胞を培養し, IFN- γ (200 U/ml, 1000 U/ml, 5000 U/ml) 添加後, IRF-1 発現および細胞増殖に対する作用をそれぞれ, RT-PCR, Western blotting 法, MTT assay で検討した。

【成績】石川細胞において IFN- γ 非添加時, IRF-1 発現を認めた。石川細胞に IFN- γ 添加後 48 時間で IRF-1 発現は対象と比較してメッセージ, 蛋白レベルともに, 各濃度で増強が見られた。また石川細胞自身の生細胞数は対照と比較して 24 時間から 48 時間で最も減少した。

【結論】がん抑制遺伝子としての機能が示唆されている IRF-1 は子宮内膜腺上皮と同様に子宮内膜がん細胞でも発現している。IFN- γ は子宮内膜がんにおいて IRF-1 発現をさらに増強し, また抗腫瘍効果を有することが示唆された。

P-3 子宮内膜がん, 子宮内膜における IRF-1 蛋白発現

京都府立医大

黒星晴夫, 大久保智治, 北宅弘太郎, 上野有生, 中山 毅, 本庄英雄

【目的】悪性腫瘍に対して遺伝子治療等の個別治療が取り上げられる中, がん抑制遺伝子の重要性がますます増している。IFN regulatory factor-1 (IRF-1) は IFN 発現調節蛋白として同定されたが, その後がん抑制遺伝子としての機能が示唆され, 細胞周期やアポトーシスを制御することが報告されている。しかし現在まで子宮内膜がんとの関係を示す報告は見られない。われわれは閉経前の子宮内膜において IRF-1 は, 腺上皮に局在していることを報告してきた。今回, 閉経前後の子宮内膜と子宮内膜がんについて免疫組織化学法を検討した。子宮内膜がんに関しては, その病期, 細胞の grade の違いによってその発現量に違いがあるかどうかを検討した。

【方法】当科にて 1998 年 1 月以降に子宮摘出しインフォームドコンセントの得られた症例について, 子宮内膜がん, 閉経後子宮内膜を採取し, 免疫組織化学法により IRF-1 発現の局在および強度を labeling index (LI) により検討した。

【成績】子宮内膜がんにおける IRF-1 発現は正常子宮内膜と比較して低値であったが, その進行期や grade による LI の明らかな違いは見られなかった。有経婦人子宮内膜と対照的に閉経後子宮内膜では, その腺構造内は間質とともに染色されなかった。

【結論】子宮内膜がん, 閉経前後婦人子宮内膜について IRF-1 蛋白発現を検討した。子宮内膜がんにおける IRF-1 発現は, 正常子宮内膜と同様に認められるものの, その強度は減少しており, 正常子宮内膜の維持に関与していることが示唆される。また閉経後子宮内膜においてその発現は認められなかったことから, ホルモン依存性の発現調節を受けている可能性もまた示唆される。