

P-37 子宮体癌細胞の増殖制御機構におけるプロゲステロンレセプター B (PRB) の関与九州大生医研¹, 福岡大², 順天堂大³高橋 晃¹, 加藤聖子¹, 堀内新司², 上岡陽亮¹, 有馬隆博¹, 木下勝之³, 和氣徳夫¹

【目的】子宮体癌細胞においては PRB の発現低下がみられ, 発癌機構や治療効果との関連が示唆されている。そこで子宮内膜および子宮体癌細胞における PRB の発現制御やシグナル伝達を解析し治療への応用を検討した。

【方法】(1) 患者の同意の得て手術時採取した子宮内膜細胞を初代培養した細胞, 子宮体癌細胞株 (HHUA, SNGM) 及び NIH 3T3細胞を用いた。(2) PRB, protein kinaseA (PKA) を過剰発現する NIH3T3細胞を樹立し, PRB, p27の発現変化を Western blot 法で解析した。(3) PR を誘導する報告のある cAMP や血清刺激時の細胞増殖能, 細胞周期を非刺激時と比較検討した。また PRB, p27の発現変化を Western blot 法で解析した。

【成績】(1) NIH3T3細胞において S 期に一致して PRB, p27の発現が低下した。(2) NIH3T3細胞において cAMP 添加により細胞増殖能は抑制され G1期への集積がみられ PRB, p27の発現は増加した。PRB のアンチセンスオリゴを cAMP と同時に添加すると p27の発現増加は消失した。PKA 発現細胞では PRB, p27, PRB 発現細胞では p27の発現が増加した。(3) 正常子宮内膜においても腺上皮, 間質細胞共に cAMP 添加により PRB の発現が誘導された。(4) HHUA, SNGM において cAMP 添加により PRB, p27ともに発現が増加し, 細胞増殖が抑制された。

【結論】(1) NIH3T3細胞において細胞増殖を負に制御する cAMP/PKA/PRB/p27の経路が存在する。(2) 正常子宮内膜細胞, 子宮体癌細胞においても cAMP は PRB, p27の発現を誘導し細胞増殖能を抑制する。(3) 子宮体癌細胞においてこの経路を活性化することにより治療への応用が可能と考えられる。

ポスター
8日(月)**P-38** 子宮内膜癌細胞に対する性ステロイド阻害剤の増殖抑制効果に関する検討

藤田保健衛生大

西尾永司, 水川 淳, 長谷川清志, 宇田川康博

【目的】子宮内膜癌の一部 (TypeI 体癌) はエストロゲン依存性に発生, 増殖すると考えられている。そこで今回, エストロゲン依存性の子宮内膜癌細胞株を用い, 各種性ステロイド阻害剤の腫瘍増殖抑制効果を検討した。

【方法】1) 高分化型子宮内膜腺癌株 HHUA における各種性ステロイドの mRNA の発現を RT-PCR 法で検索した。2) 閉経後女性の血液濃度と同等の testosterone, androstenedione, DHEA, DHEA-S, E1, E1S, E2を含有した培地 (E+) と, チャコール処理によりエストロゲンを除去した血清を添加したフェノールレッド不含培地 (E-) を用い, これらの HHUA 株増殖能に及ぼす影響を検討した。3) アロマトラーゼ阻害剤, ステロイドサルファターゼ阻害剤, ダナゾール, GnRH-analogue, MPA, TAM を各々 10^{-6} M 添加後, これらの薬剤による増殖抑制効果を WST 法 (MTT の変法) にて検討した。

【成績】1) HHUA 株は ER α , ER β , ステロイドサルファターゼを発現していたが, アロマトラーゼの発現はみられなかった。2) 細胞数は, (E+) の培地で (E-) に比し, 32% ($p < 0.0002$) の増加がみられた。さらに, 3) 細胞数はステロイドサルファターゼ阻害剤により 20% ($p < 0.009$) の減少, TAM で 11% ($p < 0.02$) の減少を認め, 一方, アロマトラーゼ阻害剤, ダナゾール, GnRH-analogue, MPA では不変であった。

【結論】高分化型体内膜腺癌である HHUA 株ではステロイドサルファターゼ阻害剤および TAM で腫瘍抑制効果が認められ, 特にステロイドサルファターゼ阻害剤により, 一層強い抑制効果を示したことから, 本剤の子宮内膜癌内分泌療法としての臨床応用の可能性が示された。

P-39 正常子宮内膜および子宮体癌におけるステロイドサルファターゼの発現について

北海道大

野村英司, 藤堂幸治, 武田真人, 岡元一平, 根岸広明, 及川 衛, 山本 律, 櫻木範明, 藤本征一郎

【目的】子宮体癌における腫瘍組織あるいは腫瘍細胞自体が局所エストロゲン環境の形成に関与するかを明らかにするために, 子宮体癌組織における STS の発現をしらべる。

【方法】研究対象は子宮体癌細胞株 SPAC-S, SPAC-L, 石川細胞, HEC-1, HOUA HHUA およびインフォームドコンセントを得たうえで採取した, 体癌組織, 性周期のある正常子宮内膜10検体をもちいた。STS 酵素活性の測定は [3H] DHEA 硫酸を基質とした。酵素蛋白の解析は Western Blot 法, 遺伝子発現は RT-PCR 法をもちいた。また1991年から1999年まで当科で治療を受けた子宮体癌症例104症例を免疫組織学的手法にて検討した。

【成績】正常内膜においては STS の活性が性周期によって変動し, 細胞株の検討では, 高分化型腺癌の細胞株である HHUA 株の STS 酵素活性は他の細胞株に比べて有意に高く ($p < 0.05$), STS 酵素蛋白質の発現も高かった。子宮体癌組織では RT-PCR 法により, STS 遺伝子の発現が明らかとなった。また正常子宮内膜と比べると, 子宮体癌において STS の酵素活性が有意 ($p < 0.05$) に高かった。

【結論】子宮体癌細胞, および子宮体癌組織では, STS が発現し, 腫瘍自体が局所のエストロゲン産生に関与することが示された。