

P-79 子宮内膜癌及び増殖症におけるレチノイドレセプターの発現と細胞内局在に関する検討

札幌医大

李 栄, 齊藤 豪, 福中香織, 渡場孝弥, 工藤隆一

【目的】vitamin A とその誘導体であるレチノイドレセプターは上皮細胞の細胞の分化, 癌前駆病変の化学予防, 治療剤等として近年注目されている. しかし正常子宮内膜或いは子宮内膜癌に対する効果は未だ不明である. 我々は正常子宮内膜, 子宮内膜増殖症, 子宮内膜癌についてレチノイドレセプターの発現と細胞内の局在を検討した. 【方法】対象は当科で治療されていた子宮内膜癌192例, 子宮内膜増殖症30例, 正常子宮内膜10例で, インフォームドコンセントが得られた症例のパラフィン包埋標本を用い免疫組織化学染色を行った. 抗体は抗 RAR-(α, β, γ), RXR-(α, β, γ)を用いた. その他 ER, PR の免疫染色を行った. 染色の評価は細胞質と細胞核について陽性細胞の割合(%)で評価した. 【成績】核の染色については正常増殖期内膜では RAR, RXR いずれも発現が80%以上の発現を認めたが, 子宮内膜癌では RXR- γ が47.0%(G1), 49.8%(G2), 50.9%(G3)と比較的高値であったものの, 他のレチノイドレセプターはすべての組織型で1.0~13%と極めて低値を示した. 増殖症では RXR- α (40.0~56.7%)と RXR- γ (51.4~66.7%)と高値を示した. それに対して細胞質の発現は増殖症と癌では10~27.0%で大きな違いは認めなかった. 【結論】正常内膜で発現している RAR, RXR が内膜癌では RXR-g を除いて核での発現が低下していた. 増殖症でも RXR- α , RXR- γ 以外では発現は極めて低値であった. この様に内膜癌の化学予防として比較的高い発現が認められた RXR- α ないし RXR- γ をターゲットにすれば有効な治療法として期待される.

P-80 オキシトシンによる子宮体癌細胞の増殖抑制と placental leucine aminopeptidase (P-LAP) の関与

名古屋大

鈴木裕香, 柴田清住, 梶山広明, 井寛一彦, 吉川史隆, 水谷栄彦

【目的】オキシトシン(OT)は種々の細胞に対し増殖促進あるいは増殖抑制効果を示す. 今回, OT の子宮体癌細胞の増殖への影響とオキシトシナーゼである placental leucine aminopeptidase (P-LAP) の関与について研究した. 【方法】インフォームドコンセントを得た患者より採取した子宮体癌組織のオキシトシンレセプター(OTR)と P-LAP について免疫組織染色を行った. 子宮体癌細胞株(A-MEC, HEC1A, Ishikawa)に対し OT を添加し細胞増殖を MTT アッセイにて検討した. P-LAP 遺伝子を P-LAP 低発現株の A-MEC に遺伝子導入し, OT を添加し細胞増殖を検討した. OT antagonist (SCO) と cAMP の下流である PKA の inhibitor (14-22amide) を投与し OT の細胞増殖抑制効果に対する影響を検討した. また, OT 刺激後の細胞内 cAMP 濃度を測定した. 【成績】子宮体癌組織において癌細胞に OTR, P-LAP が染色され, P-LAP の染色は high grade が有るに強かった. OT は上記の細胞株に対して増殖抑制効果を示し, 10^{-7} M における72時間後のコントロール比はそれぞれ, 39%, 75%, 71%であった. A-MEC の P-LAP 遺伝子導入細胞株では OT の腫瘍抑制効果はほぼ完全に抑制された. P-LAP 遺伝子導入細胞株の増殖は OT 非添加でも wild type に比して有意に良好であった. Wild type では OT による増殖抑制効果が SCO と 14-22amide によってブロックされたが, P-LAP 導入株ではブロックされなかった. OT 添加により wild type では cAMP の濃度が約13倍に増加したが, P-LAP 導入株では増加を認めなかった. 【結論】子宮体癌細胞に対して OT は増殖抑制効果を示した. オキシトシナーゼである P-LAP は OT の細胞内シグナルを抑制し, 子宮体癌細胞において増殖促進に働くことが示唆された.

P-81 ウルソール酸の子宮内膜癌細胞に対する抗腫瘍活性と作用機序

藤田保健衛生大

長谷川清志, 安江 朗, 加藤利奈, 黒木 遵, 宇田川康博

【目的】ペンタサイクルトリテルペノイドのウルソール酸(UA)はローズマリー, チャービルなど種々の植物に分布し, 抗炎症作用のみならず抗腫瘍活性を示すことも報告されている. 今回, 子宮内膜癌細胞に対するウルソール酸の抗腫瘍活性と作用機序について検討した. 【方法】1)子宮内膜癌細胞株 SNG-II および HEC-108を用い, UA を各種濃度(1~50 μ M)で添加後, 癌細胞の増殖能に及ぼす影響を MTT assay で検討した. 2)apoptosis の誘導に関しては, Annexin V-FITC-PI 染色後 FCM で観察し, また, DNA の断片化の有無について検討した. さらに, caspase3, 8, 9の活性変化について Colorimetric Protease Assay で検討した. 3)telomerase 活性に及ぼす影響を Stretch PCR で, hTERT の変化を RT-PCR で検討した. 【成績】1)UA の両細胞株に対する内膜癌細胞増殖阻害は時間および濃度依存性に認められた. 2)Annexin V-PI の結合能から apoptosis の状態が観察され, DNA の断片化が UA 20~50 μ M 添加で確認された. 3)caspase は三者ともに活性の上昇が認められた. 特に caspase3 で顕著(約5.8倍)であったが, これは caspase3 阻害剤 (Ac-DEVE-CHO) で抑制され, DNA の断片化も消失した. 4)telomerase 活性の抑制効果および hTERT mRNA の変化は認められなかった. 【結論】UA による抗腫瘍活性機序については telomerase は関与せず, 主に caspase3 の活性化を介した apoptosis の誘導にあることが判明し, UA は子宮内膜癌に対して antitumor あるいは chemopreventive agent として応用可能なことが示された.