

★P-124 子宮筋腫における17 β -HSD(hydroxysteroid dehydrogenase)の発現に関する検討

金沢大

可西直之, 生水真紀夫, 村上弘一, 南 紀子, 野村一人, 篠原一朝, 瀬川智也, 井上正樹

【目的】われわれはこれまでに、1)子宮筋腫組織内でエストロゲン合成が亢進していること、2)子宮筋腫ではエストロゲン合成酵素(aromatase)の発現が亢進しており、これが局所でのエストロゲン合成亢進の一機序であることを明らかにしてきた。子宮筋腫では17 β -HSD 活性(E1から E2への転換)の亢進も報告されており、エストロゲン合成の亢進には17 β -HSD も関与している可能性がある。これまでに、17 β -HSD として10種類の異なる酵素が報告されている。そこで今回、子宮筋腫における17 β -HSD の発現を分子生物学的手法を用いて解析することにより、子宮筋腫内での E1から E2への転換に関与している17 β -HSD を同定することを試みた。【方法】インフォームド・コンセントが得られた子宮筋腫13症例より手術時に採取された子宮筋腫組織と正常子宮筋層組織を材料とした。17 β -HSD のうち type1から type10まで各型の mRNA 量を light cycler を用いた real time PCR 法で定量した。【成績】子宮筋腫では、17 β -HSD type 1(E1から E2への転換)の発現が13症例中11症例で正常筋層よりも高かった(p<0.01)。一方、子宮筋腫における17 β -HSD type 2(E2から E1への転換)の発現は10症例中7症例で正常筋層よりも低下していた。その他の17 β -HSD 各型の発現については子宮筋腫と正常筋層との間で有意差を認めなかった。【結論】子宮筋腫では E2合成に働く17 β HSD type 1の発現が亢進し、逆に E2を不活化する type 2が低下していた。したがって、子宮筋腫組織内での E2濃度上昇には aromatase の亢進の他に、17 β HSD type 1の亢進と type2の低下も関与していると考えられた。

★P-125 子宮筋腫における腫瘍抑制遺伝子 Egr-1の発現低下

国立金沢病院¹, 金沢大²石川博士¹, 生水真紀夫², 村上弘一², 南 紀子², 野村一人², 篠原一朝², 可西直之², 瀬川智也², 井上正樹²

【目的】Egr-1(early growth response-1)遺伝子は early responsible gene として cloning された遺伝子であるが、肺癌・悪性リンパ腫等の悪性腫瘍でその発現が低下しており腫瘍抑制遺伝子の一つとみなされている。最近われわれは、子宮平滑筋組織に Egr-1が高発現していることを見いだした。今回、筋腫における Egr-1発現について検討し、子宮筋腫の発生・発育に Egr-1が関与しているか否かについて検討した。【方法】インフォームドコンセントの得られた患者より手術で摘出された子宮のうち、病理学的に子宮平滑筋腫と診断されたものを対象とした。Egr-1およびその他の mRNA 量は、light cycler による real time PCR 法により定量した。蛋白質量は Western blot 法にて定量比較した。Egr-1の DNA 結合活性は EMSA 法により確認した。Egr-1遺伝子 LOH は D5S476・D5S414・D5S500マーカーにより検討した。【成績】子宮筋腫では正常平滑筋組織に比べ、Egr-1と c-fos の発現が約10分の1に低下していた。Egr-1と c-fos の発現量の低下は、直径が3~5mm の小さな子宮筋腫でも認められた。また、子宮筋腫細胞を分離培養し、phorbol ester で刺激したところ、正常平滑筋由来細胞と同程度の Egr-1および c-fos の発現誘導がみられた。さらに子宮筋腫細胞には Egr-1遺伝子に変異や LOH は認められなかった。【結論】子宮筋腫組織では Egr-1および c-fos の発現が共に強く抑制されていた。Egr-1は腫瘍抑制遺伝子として働くことから、子宮筋腫における Egr-1の発現低下は、子宮筋腫の発生・発育に関与している可能性がある。今回の成績から、Egr-1の再活性化が子宮筋腫の新しい治療法となる可能性が示された。

P-126 子宮筋腫における Wnt 関連遺伝子の発現異常についての検討

京都大

福原 健, 刈谷方俊, 金森崇修, 志馬裕明, 門間千佳, 鈴木彩子, 草刈孝史, 南部香成子, 高倉賢二, 藤井信吾

【目的】Wnt シグナルは細胞の分化増殖の調整因子と考えられ、マウスでは一部の関連遺伝子の性ステロイド作用下での発現が子宮を含めたミューラー管の発生にも関与すると言われている。そこでヒト子宮平滑筋での Wnt 関連遺伝子の発現を検討するとともに、その発現異常が子宮筋腫(筋腫)の発生や病態生理に関与する可能性について検討した。【方法】筋腫手術時に、患者の同意下に子宮平滑筋組織および筋腫組織を採取し、Wnt 遺伝子(2, 5a, 7), Wnt のレセプターと考えられる Frizzled (FZD) 遺伝子(6, 7), Wnt と FZD の結合調節機能をもつと考えられる secreted frizzled related protein(sFRP) 遺伝子(1~5)の発現を月経周期別にノーザンブロット法にて検討した。【成績】Wnt2, 5a, FZD6, sFRP1, 3, 4は子宮平滑筋で発現を認め、月経周期内では卵胞期後期に発現が亢進する傾向を認めた。特に sFRP4はその時期の子宮平滑筋では他の周期に対して約8~16倍の強い発現を認めたが、筋腫では全ての月経周期で強い発現を示し周期内の変動は乏しかった。sFRP1は以前にも報告した通り筋腫で約3倍の発現亢進を示した。その他の遺伝子は筋腫では発現が減弱していた。【結論】Wnt 関連遺伝子はいずれも子宮平滑筋で発現しており、月経周期内の変動を示すことから性ステロイド制御下に何らかの生理的役割を持つと考えられた。一方、筋腫では Wnt 関連遺伝子の発現が性ステロイドによる制御機構から逸脱した形で、筋腫の病態生理に関与する可能性があると考えられた。