

604(S-418)

一般演題

日産婦誌57巻2号

P2-31 子宮内膜癌におけるRUNX3の関与

大阪大

吉崎達郎, 榎本隆之, 上田 豊, 岡澤美佳, 中鳩竜一, 三宅貴仁, 藤原和子, 吉野 潔, 村田雄二

【目的】子宮内膜の癌化に伴うRUNX3のジェネティックおよびエピジェネティックな変化を解析し、その関与を明らかにする。**【方法】**インフォームドコンセントを得た内膜癌21例、対照として婦人科疾患11例の正常内膜および内膜癌細胞株3種(HHUA, HOUA, HEC-1)について、RT-PCR法によりRUNX3のm-RNA発現を解析した。LOHをRUNX3近傍の3つのマイクロサテライトマーカー(D1S199, D1S507, D1S1676)を用いて検出した。RUNX3プロモーター領域におけるCpGアイランドのメチル化の状態を、メチル化特異的PCR法にて解析した。**【成績】**内膜癌21例中10例(52%)にRUNX3の発現消失が認められたのに対し、正常内膜11例中8例(72%)に発現の消失を認めた。内膜癌細胞株3種全てにおいてRUNX3の発現は消失していた。内膜癌21例中8例(38%)にRUNX3領域のLOHを認めた。内膜癌細胞株3種中全て、内膜癌21例中18例(86%)にRUNX3プロモーター領域CpGアイランドの過剰メチル化を検出したのに対し、対照群では9例中2例(22%)に過剰メチル化を検出した。**【結論】**子宮内膜の癌化にRUNX3の不活化が関与していることが示唆された。RUNX3の不活化にはプロモーター領域CpGアイランドのメチル化およびRUNX3領域のLOHが関係していることが推定された。

P2-32 子宮内膜癌においてEstrogenはMatrix Metalloproteinase (MMP)-26の発現を亢進する

東京医大

西 洋孝, 芥川 修, 長壁由美, 藤東淳也, 井坂恵一

【目的】癌においては種々のMatrix Metalloproteinases (MMPs)活性が亢進しているとされるが、特に近年同定されたMMP-26は子宮内膜癌の発生に関与するとされる。子宮内膜癌はエストロゲン(E)の作用により発生すると考えられているため、EがMMP-26発現にいかなる作用を及ぼすかを検討することとした。**【方法】**インフォームドコンセントを得て正常子宮内膜・子宮内膜増殖症・子宮内膜癌組織を採取し、realtime RT-PCR法やwestern blot法にてMMP-26 mRNA・タンパクの発現量を調べた。コンピューター解析により、転写因子エストロゲンレセプター(ER)の結合領域(ERE)がMMP-26プロモーター上に存在することが判明したため、エストラディオール添加およびER強制発現によるMMP-26プロモーター活性の変化を、子宮内膜癌細胞株ISHIKAWAを用いルシフェラーゼアッセイをもって調べた。また、エストラディオール添加によるMMP-26の発現量の変化を検討した。ERとEREの結合能はゲルシフトアッセイを行い調べた。**【成績】**MMP-26の発現は増殖期内膜において亢進し、分泌期において低下していた。子宮内膜増殖症におけるMMP-26は強発現であったが、癌においてはその発現はほぼ消失していた。エストラディオール添加およびER強制発現により、MMP-26のプロモーター活性のみならず内因性のMMP-26発現も亢進した。ゲルシフトアッセイによりERはMMP-26プロモーター上のEREと結合することが判明した。**【結論】**MMP-26の発現が転写因子ERを介しEに依存していることが明らかとなった。EやMMP-26が子宮内膜増殖症の発生に深く関わることが示唆されたが、Eは少なくともMMP-26を通じた子宮内膜の癌化には関わらないのかもしれない。

P2-33 子宮内膜癌に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の抗癌作用

大分大

上田多美, 高井教行, 西田正和, 奈須家栄, 宮川勇生

【目的】ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(Histone deacetylase inhibitors; HDACI)は、メチル化などで発現の抑えられた癌抑制遺伝子の転写を亢進させ、細胞周期を停止させ、アポトーシスを誘導することにより癌細胞の増殖を抑制する。そこで、子宮内膜癌細胞株に対する5種類のHDACI(suberoylanilide hydroxamic acid, valproic acid, trichostatin A, sodium butyrate, apicidin)の抗癌作用を検討した。**【方法】**子宮内膜癌細胞株(Ishikawa)に5種類のHDACIを添加し、MTT assayで細胞増殖抑制効果を検討した。Flow cytometryで細胞周期とアポトーシスの割合の解析を行った。また、western blotting法で細胞周期関連蛋白とアポトーシス周期関連蛋白の発現を検討した。**【成績】**全てのHDACIは子宮内膜癌細胞株に対して著明な細胞増殖抑制効果を示した。細胞周期を解析したところ、HDACI投与によりG0/G1 arrestまたはG2/M arrestが認められた。Apoptosisに陥った細胞は、すべてのHDACIの刺激により有意に増加した。HDACI投与により、cyclin dependent kinase inhibitorであるp21^{WAF1}とp27^{KIP1}の発現は亢進した。逆に、cyclin D1とcyclin D2の発現は減弱した。Apoptosis抑制蛋白であるbcl-2はHDACIにより発現レベルは低下したがbaxの発現は変化しなかった。β-cateninと結合して癌抑制遺伝子として働くE-cadherinはHDACIにより発現が増強した。**【結論】**HDACIは子宮内膜癌細胞株に対し強力な細胞増殖抑制効果を有し、細胞周期を停止させ、アポトーシスを誘導することが示された。