

P2-196 子宮筋腫のゲノムワイド DNA メチル化プロファイル解析山口大¹, 東京大大学院農学生命科学研究科細胞生化学教室²山縣芳明¹, 浅田裕美¹, 谷口 憲¹, 前川 亮¹, 三輪一知郎¹, 竹谷俊明¹, 松岡亜希¹, 滝口修司¹, 田村博史¹, 服部 中², 塩田邦郎², 杉野法広¹

【目的】不可逆的な細胞の変化にはエピジェネティクス異常が疑われる。子宮筋腫は腫瘍性疾患であり、自然治癒することはない。DNA メチル化は、遺伝子発現制御を含む様々なゲノム機能に関与しており、一旦形成された DNA メチル化プロファイルは細胞世代を超えて継承される。今回は子宮筋腫と正常子宮筋間におけるゲノム DNA メチル化プロファイルを解析し、子宮筋腫のエピジェネティクス情報を得ることを目的とした。【方法】本学倫理委員会承認のもと、患者のインフォームド・コンセントを得た上で、手術時摘出子宮から筋腫組織と正常子宮筋組織を採取し、それぞれゲノム DNA を抽出した。ゲノム DNA メチル化パターンの相違は Restriction Landmark Genomic Scanning (RLGS) 法を用いて解析した。最初にメチル化感受性を有する制限酵素 Not I を用いて DNA を切断し、末端をラジオアイソトープでラベルした。続いて Pvu II, Pst I にて切断し、2次元電気泳動を行った。【成績】約 1800 個からなる DNA 断片が展開された。筋腫では正常子宮筋に比較し、17 個領域が低メチル化に、12 個領域が高メチル化となっていた。従って、筋腫は多くの遺伝子領域の DNA メチル化異常があることが明らかとなった。さらに筋腫で脱メチル化されていた領域を virtual RLGS 及び定量的 PCR を用い同定した結果、新たな遺伝子の存在が予想された。【結論】子宮筋腫ではゲノムワイドのエピジェネティクス異常が起こっていることが明らかとなった。エピジェネティクス情報は子宮筋腫の診断や治療標的遺伝子の探索に有効と考えられる。

17
日
火
一般演題**P2-197 子宮筋腫細胞における新しい細胞増殖シグナル伝達機構の解析**大阪大¹, 大阪府立成人病センター², 市立堺病院³, 箕面市立病院⁴三宅麻子¹, 武田 卓², 坂田正博¹, 磯部 晶³, 岡本陽子⁴, 峯川亮子¹, 西本文人¹, 山本敏也³, 田坂慶一¹, 木村 正¹

【目的】子宮筋腫は、過多月経・貧血・月経困難症・圧迫などの症状を呈し、多くの女性の QOL を著しく障害する。子宮筋腫の細胞増殖・発生のメカニズムについては、エストラジオール (E2) とエストロゲン受容体以外のシグナル伝達経路はいまだ解明されていない。最近の大規模疫学調査で高血圧が子宮筋腫の危険因子となることが報告され、血管調節因子であるアンジオテンシン (AngII) の子宮筋腫への作用を想定し解析した。【方法】子宮筋腫モデル細胞である ELT-3 細胞を用いた。AngII の受容体である AT1・AT2 の発現を RT-PCR 法で検討した。AngII 刺激による細胞増殖を検討した。種々の inhibitor を用いて AngII 刺激による細胞増殖に対する影響を検討した。【成績】AT1・AT2 は ELT-3 細胞に発現していた。AngII は、E2 と同様にコントロールと比較して 72 時間で約 2 倍の細胞増殖促進効果を示した。その効果は AT1 受容体拮抗薬 (ARB), EGF receptor inhibitor (AG1478), MEK inhibitor (PD98059), PKC inhibitor (staurosporine) によりコントロールレベルまで抑制された。【結論】AngII は、AT1 受容体, EGF 受容体, MEK-ERK 系, PKC を介して細胞増殖を促進した。AngII を介した子宮筋腫細胞における新しい細胞増殖シグナル伝達機構の存在が示唆された。

P2-198 GnRHanalogue によるヒト子宮筋腫におけるコラーゲンの発現の変化

和歌山県立医大

岩橋正明, 梅咲直彦

【目的】子宮筋腫の発育には細胞外マトリックスの主要な構成成分であるコラーゲンが重要な役割を担っていることが解明されつつある。また GnRHanalogue (a) 投与は子宮筋腫を縮小させることが広く知られている。しかし、GnRHa の投与の細胞外マトリックスに対する影響についてはまだ十分には解明されていない。そこで今回、GnRHa の投与によるコラーゲンの発現の変化を正常子宮筋層と子宮筋腫について比較検討した。【方法】10 例の子宮筋腫の症例に GnRHa1.88mg を 6 コース治療後に子宮摘出により採取した子宮筋層と子宮筋腫の組織を用いて (学内倫理委員会承認), 新鮮凍結切片を作成した。続いて I, III, IV 型コラーゲンに対するモノクローナル抗体を使用し、間接蛍光抗体法により局在を検討した。また同時にコラーゲンを抽出し、SDS-PAGE により各型コラーゲンの a chain の発現を densitometry にて定量、比較検討した。【成績】正常子宮筋層および子宮筋腫では III 型コラーゲンの免疫反応の減少が認められた。SDS-PAGE の結果から子宮筋腫では正常子宮筋層に比較し、III/I 型コラーゲンと V/I 型コラーゲンの比率の有意な減少を認めた。【結論】GnRHa の作用機序として子宮筋腫の発育および形態的变化に重要な役割を演ずる III 型と V 型コラーゲンの発現を抑制することが明らかとされた。