

P3-47-2 転写因子 DBC1 (Deleted in breast cancer 1) による核内受容体 LXR のエピゲノム制御機構の解明

東京大

櫻橋彩子, 平池 修, 平野茉莉, 白根 晃, 傅 厚菊, 磯野 渉, 福田友彦, 織田克利, 川名 敬, 大須賀穰, 藤井知行

【目的】LXR (liver X receptor) は酸化ステロールを内在性リガンドとする核内受容体である。脂質代謝・抗炎症作用に加え、乳癌および子宮体癌細胞増殖抑制作用を持つことが知られている。近年脱アセチル化タンパク SIRT1 が LXR の脱アセチル化によりリガンド依存性転写活性化能を正に制御することが明らかとなった。我々は SIRT1 の抑制因子であり、乳癌促進機序の報告がある DBC1 の LXR 制御機能に対する解析を行った。【方法】LXR と DBC1 のタンパク間相互作用および SIRT1 の LXR 脱アセチル化に対する DBC1 の作用を免疫沈降法, GST pull down 法を用いて調べた。LXR のリガンド依存性転写活性化能に対する DBC1 の作用はルシフェラーゼ活性を測定し, LXR 下流遺伝子への DBC1 の作用を定量的 RT-PCR にて検討した。【成績】1. LXR のリガンド依存性転写活性化領域と DBC1 の N 末端は直接結合した。2. LXR のリガンド依存性転写活性化能は DBC1 共発現により抑制された。3. SIRT1 による LXR 脱アセチル化は DBC1 の共発現で抑制され, LXR と SIRT1 の結合は DBC1 の共発現により阻害された。4. siRNA による DBC1 抑制にて LXR 下流遺伝子の発現が上昇した。【結論】本研究により, DBC1 は SIRT1 脱アセチル化能の抑制により LXR の転写活性を抑制するという, 新規制御機構が示された。DBC1 の乳癌造腫瘍的機能の一つとして LXR 抑制作用がある可能性が示唆された。

P3-47-3 子宮内膜癌の発癌機構におけるプロラクチンの関与

熊本大

齋藤文登, 山口宗彰, 高石清美, 本田律生, 田代浩徳, 大場 隆, 片瀬秀隆

【目的】子宮内膜癌に関連する内分泌学的環境評価を当施設で行ってきた結果, 高血中プロラクチン (PRL) 値例の存在が明らかとなった。これを踏まえ, 子宮内膜癌の発癌機構における PRL の関与を明らかにすることを目的とした。【方法】2010 年 1 月～2013 年 8 月に当施設で加療した子宮内膜癌 181 例をインフォームド・コンセントのうえ後方視的に解析し, 高 PRL 血症 (PRL>15.0ng/ml) のみを有する群 (高 PRL 群), 肥満 (BMI>25.0kg/m²) とインスリン抵抗性 (HOMA-IR>2.5) のみを有する群 (肥満群), リンチ症候群関連腫瘍の家族歴のみを有する群 (遺伝関連群) の 3 群を抽出し, 臨床病理学的に比較を行った。さらに, PRL 受容体 (PRLR), エストロゲン受容体 (ER), プロゲステロン受容体 (PR), PTEN の発現を免疫組織化学的に評価し, 各群における病態の相違を検討した。【成績】高 PRL 群は 12 例 (I 期: 10 例, II 期: 1 例, IV 期: 1 例) に, 肥満群は 15 例 (I 期: 13 例, II 期: 2 例) に, そして遺伝関連群は 11 例 (I 期: 8 例, II 期: 2 例, III 期: 1 例) に認められた。平均年齢は, それぞれ 42±8.7 歳, 42±13.0 歳, 49±8.6 歳で, 遺伝関連群で高い傾向がみられたが有意差は認められなかった。病理組織学的検討では全例が類内膜腺癌 G1 あるいは G2 であり, 3 群間に臨床病理学的な差異はみられなかった。免疫組織化学的検討では, 全群に PRLR, ER, PR の発現が高率にみられた。一方, PTEN の変異は高 PRL 群で 2/12 例, 肥満群で 7/15 例, そして遺伝関連群で 7/11 例に認められ, 高 PRL 群で PTEN の変異が有意に少なかった (p<0.05)。【結論】高 PRL 血症を有する子宮内膜癌では, タイプ 1 と同様の臨床像を呈する一方で, 分子生物学的には異なる発癌機構を有している可能性が示唆された。

P3-47-4 閉経後子宮内膜腺における p53 蛋白質過剰発現について小倉医療センター¹, 産業医大²村上 緑¹, 卜部理恵², 栗田智子², 鏡 誠治², 川越俊典², 松浦祐介², 蜂須賀徹²

【目的】p53 signature (p53S) は, 細胞異型を伴わない p53 陽性子宮内膜腺と定義され漿液性腺癌の前癌病変と考えられている。今回閉経後子宮内膜における p53S について検討した。【方法】83 例の 60 歳以上の閉経後子宮内膜において, 免疫組織学的に P53, Ki-67, エストロゲン受容体 (ER), プロゲステロン受容体 (PR) を染色し, Tunnel 法にてアポトーシス指数を検討した。50% 以上の p53 指数を示し細胞異型を認めない腺管を p53S とした。組織学的に子宮内膜増殖症を認めた 4 例は対象から除外した。本研究は当施設の倫理委員会の承認を受けている。【成績】8 例 (10%) の p53S を認めた (p53S 群)。年齢の中央値は 70 歳であった。p53S を認めなかった 71 例 (非 p53S 群) と比較して年齢, 分娩歴, 高血圧, 糖尿病, ホルモン補充療法, 高脂血症の治療歴に差はなかった。Ki-67 指数の中央値は p53S 群で 16% (range: 4-47), 非 p53S 群で 4% (range: 0-32) であり有意に p53S 群で高値であった (P=0.02)。アポトーシス指数の中央値は p53S 群で 1% (range: 0-7), 非 p53S 群で 1% (range: 0-12) であり有意差はなかった。エストロゲン受容体 (ER), プロゲステロン受容体 (PR) はすべての子宮内膜腺で陽性であった。【結論】p53S は閉経後子宮内膜の約 10% に認め, エストロゲン受容体陽性であった。前癌病変としての意義は, 明らかにできなかった。