

〈7〉 ヒト子宮内膜における性ステロイドホルモン受容体mRNA isoformsならびにタンパクの発現とそれに及ぼす加齢および癌化の影響

正田 朋子

山梨大学大学院医学工学総合研究部臨床医学系産婦人科学講座

性ステロイドホルモン受容体遺伝子には、様々なタイプのアイソフォームおよびヴァリエントが存在していることが明らかとなっている。これまでに、エストロゲン受容体アルファ(ER alpha)、エストロゲン受容体ベータ(ER beta)、プロゲステロン受容体(PR)の各遺伝子において、(タイプ1)選択的な転写開始点の使用(PR)、(タイプ2)エキソンの欠失、(タイプ3)エキソンの重複、(タイプ4)選択的非翻訳第1エキソンの使用、ならびに、(タイプ5)選択的エキソン8の使用の5つのタイプのmRNAアイソフォームが生合成されることが明らかにされた。さらに、われわれは最近、ヒト精巣において従来イントロンと考えられていた領域に新たなエキソンが存在し、そのエキソンからERalpha isoform S mRNA、ER beta isoform M mRNAおよびPR isoform S mRNAが転写されることを報告した(タイプ6)。これらの、新しいタイプ6 isoformは、子宮内膜および子宮内膜癌において多く存在していることが確認されてきたが、子宮内膜癌の発生および進展においてどのような生理的働きをしているかについてはいまだ未解明である。

これまでに、患者の同意を得て採取した正常子宮内膜および子宮内膜癌(Grade1? Grade3)について、まず、各タイプ6 mRNAを特異的に検出する系を確立した。さらに、確立したRCRの系を用いて各組織におけるタイプ6 mRNAの存在について検討し、正常子宮内膜組織のみならず内膜癌組織にも存在していることを確認した。さらに、ER alpha isoform S mRNA、ER beta isoform M mRNAおよびPR isoform S mRNAにyellow fluorescent protein(YFP)cDNAを結合させたベクターを構築し、細胞内における発現の局在について解析した。その結果、野生株が核内に局在するのに比し、タイプ6 isoformは細胞質内に局在していることが明らかとなった。今後、これらのタイプ6 isoformの機能解析を目的として、細胞内局在と癌化との関連や、Real Time PCR法を用いて定量的に計測し、子宮内膜癌の発現調節機構との関連を考えたい。また、タイプ6 遺伝子の転写・翻訳調節機構の解析のため、各アイソフォームのプロモーター領域の解析も同時に行い、子宮内膜癌組織におけるプロモーター活性の変化を検討する予定である。

参考文献

1. 正田朋子ほか. ヒト子宮内膜癌における新たなエキソンから転写される性ステロイドホルモン受容体isoform mRNAの発現の検討. 日本産科婦人科学会誌, 57:495, 2005.
2. Tomoko Shoda, et al. Analysis of intracellular localization of human estrogen receptor (ER) beta isoform M in the uterine endometrial adenocarcinoma cells. The Endocrine society's 87th annual meeting. 2005.