

〈9〉エストロゲンによる子宮内膜癌細胞の増殖刺激における細胞周期調節因子の関与

塩沢 丹里

信州大学医学部産科婦人科学教室

子宮内膜癌細胞のエストロゲン依存性増殖機構を細胞周期調節因子の観点から解析するために、まずエストロゲン受容体 (ER) 陽性の子宮内膜癌細胞 (Ishikawa) およびER陰性の内膜癌細胞 (KLE) にestradiol(E₂)を添加してその後の各細胞周期調節因子の発現を観察した。Ishikawa細胞ではE₂添加後約6時間後からサイクリンD1の発現の増加が観察され、さらにサイクリンEの発現増加が観察されたが、KLE細胞ではこれらの変化は観察されなかった。これらのサイクリンが実際に機能しているかを評価するために、Ishikawa細胞におけるサイクリンとそのパートナーであるサイクリン依存性燐酸化酵素 (cdk) との複合体の有無を免疫沈降法によって観察したところ、サイクリンD1-cdk4、サイクリンE-cdk2の複合体の存在が確認された。さらにこれらの複合体が実際に機能しているかを調べるために、ヒストンH1蛋白の燐酸化能を検討したところ、これらの複合体はヒストンH1燐酸化能を有することが判明した。これらのことから、ER陽性内膜癌のE₂による増殖にはサイクリンD1が増加することが重要であることが判明した。次に、このサイクリンD1発現の機序を解明するために、サイクリンD1遺伝子上流のプロモーター領域の9種類の長さのdeletion constructを用いたルシフェラーゼアッセイを施行したところ、Ishikawa細胞ではサイクリンD1の転写開始点より324base上流までの長さを有するプロモーターではE₂添加による最も大きなサイクリンD1の転写活性の上昇が観察された。またこのE₂添加による転写活性の変化はそれより短い144base上流までのプロモーターの際には観察されなかった。また、このE₂による転写活性の増加はKLE細胞では観察されなかった。これらの結果から、Ishikawa細胞におけるE₂による発現は上流144baseから324base領域に存在する、転写調節因子E2Fの結合部位などを介している可能性が示唆された。

参考文献

1. 塩沢丹里ほか. 細胞周期調節因子からみた正常子宮内膜および内膜癌の増殖制御機序. 日本産科婦人科学会雑誌, 52: 1179~1180, 2000.