

〈9〉子宮肉腫の発症機構に対する分子生物学的解析

林 琢磨

信州大学大学院医学研究科移植免疫学講座

インターフェロン- γ (IFN- γ) 誘導性因子であるLMP2は、イムノプロテアソームの活性に重要で、MHCクラスIによって細胞表面上に提示される抗原ペプチドの産生に必須です。これまで、米国マサチューセッツ工科大学の利根川進教授の研究協力のもとで、私達の研究グループは、LMP2欠損マウスでは、性差に関係なく低い頻度で肺癌や肝臓癌が発症し、特にメスにおいて高頻度で子宮肉腫が自然発症することを報告しています。これまでの研究成果によると、MHC関連因子の欠損マウスにおける癌の発症は、MHCにより提示される抗原ペプチドの欠落にもとづいた宿主免疫システムからの逃避機能に起因すると考えられていました。しかし、LMP2欠損マウスに認められたように子宮平滑筋という臓器特異的な癌の発症は、LMP2の活性化がその臓器を構築する細胞における細胞周期および形質転換に密接に関与している可能性を示唆しています。

そこで、申請者は、正常なマウスおよびLMP2欠損マウスより得られた胎児繊維芽細胞における、INF- γ シグナルに関与する細胞周期調節因子（既存の癌抑制因子を含む）の活性化について分子生物学的手法により検討を行いました。申請者によるこれまでの実験結果より、LMP2の不活性化状況において、高発癌感受性因子IRF-1の発現が有意に低く、無秩序に細胞増殖が進行していることが明らかとされました。現在、ヒト子宮肉腫培養細胞とヒト正常子宮平滑筋細胞を用いて、LMP2の発現における細胞増殖の進行性や細胞形態の変化を検討しています。その結果、LMP2欠損マウスで認められた生物学的現象が、ヒト子宮平滑筋細胞においても同様に認められる知見が得られました。

LMP2の不活性化は、宿主免疫機構からの逃避に関与しているだけではなく、細胞増殖・形質転換に著しく関与しているらしい。つまり、LMP2の発現は、細胞増殖に対して負の制御機構を誘導するらしい。しかし、LMP2による細胞増殖に対する負の制御機構は、子宮肉腫(癌化した子宮平滑筋)において臓器特異的に認められる生物学的機構なのか、他の臓器における細胞においても普遍的なことなのか、今後さらなる検討を行います。

LMP2 : Low Molecular Mass Polypeptide-2 IRF-1 : Interferon regulatory factor 1

参考文献

1. Hayashi T. Fuzeon, First of the so-called fusion inhibitor drug in new class of AIDS treatments and its warnings. J. J. Clinical Med., 63:173-182, 2005.
2. Kuhtreiber WM, Hayashi T. Central role of defective apoptosis in autoimmunity. J. Mol. Endocrinol., 31:373-399, 2003.
3. Hayashi T, et al. Role of defective apoptosis in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. Recent Prog. Horm. Res., 58:131-153, 2003.
4. 林琢磨. 子宮肉腫の発症機構：26Sプロテアソームの不活性化の発癌関与, p952-956, 実験医学, 2003.
5. 林琢磨. 形態形成におけるアポトーシスの役割, p2585, 実験医学, 2003.