

〈7〉新規子宮内膜癌原因遺伝子同定の試みー内膜癌における lipocalin-2 過剰発現の機能解析

信州大学医学部産科婦人科学教室 宮本 強

子宮内膜類内膜腺癌は周閉経期に多く、子宮内膜異型増殖症を前駆病変として発生すると考えられる。その発癌に関与する遺伝子として PTEN, K-ras などの遺伝子異常の報告があるが、依然として不明な点が多い。そこで、新鮮凍結切片から microdissection 法、Microarray 法で正常子宮内膜、子宮内膜異型増殖症、類内膜腺癌部の腺上皮における遺伝子発現を検討したところ、癌で発現が増加した遺伝子が 157、低下した遺伝子が 66 (計 233) 認められた。このうち、real-time RT-PCR 法にて、正常、増殖症、癌と病変が進行するにつれて発現が上昇する遺伝子、lipocalin 2 (LCN2)を見出した。この LCN タンパク発現は免疫組織染色では、従来は分泌タンパクとされていた LCN2 の内膜癌細胞における核内発現の増強を認め、また培養細胞においては、正常内膜腺上皮細胞では LCN2 の発現は確認できなかったが、子宮内膜癌細胞 HHUA、Ishikawa 細胞ではともに核内に認められた。子宮内膜癌細胞 Hec1A、Hec1B などは LCN2 発現低下細胞株であったが、脱メチル化剤添加によって発現が回復したことから、これらの細胞では発現がメチル化でコントロールされていると考えられた。次に、子宮内膜癌細胞株 Hec1B、Ishikawa にヒト LCN2 発現 vector を導入し、増殖能 (WST-1 assay)・浸潤能 (Matrigel invasion assay) を検討したところ、Hec1B は LCN2 導入によって増殖能が 1.4 倍に、浸潤能も約 5 倍に亢進した。Ishikawa も LCN2 導入によって増殖・浸潤能の亢進が認められた。以上より、子宮内膜癌組織における LCN2 発現増強と細胞内局在の変化が増殖能と浸潤能の亢進に関与すると考えられ、これが子宮内膜癌化と進展に重要な役割をもつ可能性が示唆された。

参考文献

1. 宮本 強. 子宮内膜癌化に関わる遺伝子の検索の試み：Lipocalin 2 の発現と機能. 第40回日本臨床分子形態学会総会.