

氏名	南 部 香 成 子
学位(専攻分野)	博士 (医学)
学位記番号	論医博第1690号
学位授与の日付	平成11年5月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Expression of heat shock proteins HSP 70 and HSP 90 in endometrial carcinomas: correlation with clinicopathology, sex steroid receptor status, and p 53 protein expression.

論文調査委員 (主査) 教授 山邊博彦 教授 永田和宏 教授 藤井信吾

論 文 内 容 の 要 旨

熱ショック蛋白 (heat shock protein, HSP) は細胞が高温度の暴露などの細胞障害の際に誘導される蛋白の総称である。しかし近年, HSP は通常の状態においても細胞の特異的な機能発現に関与することが明らかにされ, 分子量 72 kD の HSP 70 および 90 kD の HSP 90 はいずれも性ステロイド受容体 (estrogen receptor, ER; progesterone receptor, PR) に結合しうる蛋白とされている。性ステロイドがその増殖と分化を司る子宮内膜上皮において, HSP 90 発現は増殖期に強く ER/PR 発現と正相関し, 一方 HSP 70 発現は分泌期に誘導され ER/PR 発現と逆相関している。性ステロイドとくに estrogen は子宮内膜の癌化にも深く関与し内膜癌のおよそ 70% は ER/PR を発現しているが, 内膜癌における HSP 70/HSP 90 の発現やその意義については知られていなかった。また, 内膜癌のうちでも非類内膜型や低分化型の癌は癌抑制遺伝子 p 53 が変異し ER/PR 陰性の症例が多いが, HSP 70 蛋白ファミリーは p 53 変異蛋白とも関連すると報告されている。

そこで今回, 子宮内膜癌 42 例 (FIGO 進行期 I 期 27 例, II 期 7 例, III 期 8 例) の新鮮凍結切片における HSP 70 および HSP 90 の発現を, それぞれに対するモノクローナル抗体を用いて免疫組織学的に検討し, これらと臨床病理学的所見, ER/PR 発現, および p 53 蛋白発現との関連性を解析した。

HSP 発現は癌細胞の核内と細胞質内の両方に観察された。HSP 70 の発現は 22/42 例 (52%) に認められ, 組織型では類内膜型よりも非類内膜型に高頻度で ($p < 0.05$), 類内膜型のうちでは高分化型 (G1) の 3/18 例 (17%, 中分化型 (G2) の 10/14 例 (71%, 低分化型 (G3) の 4/5 例 (80%) と低分化度の症例に多く認められた ($p < 0.01$)。閉経前の高分化型内膜癌のうち分泌期や progesterone 製剤が投与されていた症例では, 隣接する正常内膜上皮が HSP 70 強陽性, ER/PR 陰性であるのに対し, 癌細胞は HSP 70 陰性, ER/PR 陽性であった。さらに, HSP 70 陽性は p 53 発現とも正の相関が認められ ($p < 0.01$), また HSP 70 陽性は ER/PR 陽性の 8/28 例 (29%), 陰性の 14/14 例 (100%) と ER/PR 発現との間に逆相関が観察された ($p < 0.001$)。

一方, HSP 90 は全例に発現し, 12/42 例 (29%) が強陽性, 残りは弱陽性であった。HSP 90 強陽性は ER/PR 陽性の 12/28 例 (43%), ER/PR 陰性の 0/14 例と ER/PR 発現と有意に関連し ($p < 0.01$), また組織学的分化度, および p 53 陰性とも相関していた ($p < 0.05$)。

今回の検討において, HSP 90 強発現は内膜癌細胞においても ER/PR 発現とよく相関していた。HSP 90 はステロイド受容体が細胞内で存在するのに必須とされ estrogen によって誘導されることから, 内膜癌の HSP 90 強発現は ER/PR 発現レベルあるいは estrogen 反応性を表現している可能性が示唆される。

HSP 70 については, 高分化型の内膜癌細胞では, 正常内膜上皮とは異なり, progesterone によってもその発現は誘導されず ER/PR 発現が維持されていた。すなわち, 高分化型内膜癌では ER/PR が持続的に発現していることが特徴的であり, これに HSP 70 発現調節機序の異常が伴っているものと考えられる。一方, 低分化型の内膜癌では p 53 陽性例が多く, HSP 70 陽性, ER/PR 陰性であった。HSP 70 発現誘導により PR レベルが低下したという報告も認められることから, 低分化型

内膜癌にみられる ER/PR 陰性化に HSP 70 の強発現が関連している可能性も示唆される。以上より、子宮内膜癌においては、HSP 70, HSP 90 のそれぞれが腫瘍細胞の性ステロイド受容体発現またはその喪失に関連している可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は子宮内膜癌の発生において熱ショック蛋白 (heat shock protein, HSP) が果たす役割の解明を目的として、42 例の子宮内膜癌における HSP 70・HSP 90 の発現を免疫組織学的に検討し、性ステロイド受容体発現・p 53 変異蛋白発現との関連を検討し、性ステロイド受容体発現・p 53 変異蛋白発現との関連を解析したものである。

正常子宮内膜では HSP 70 は性ステロイド受容体を抑制する可能性が示唆されているが、高分化型類内膜癌では、HSP 70 の発現頻度は 17% と低下しており、これが性ステロイド受容体発現の持続を促し、内膜癌のホルモン依存性発生に寄与している可能性が示唆された。低分化型類内膜癌や非類内膜癌においては、HSP 70 の発現は高頻度で、p 53 変異蛋白の発現と正相関し、これらの癌の性ステロイド非依存性を示唆していた。一方、子宮内膜癌における HSP 90 は正常子宮内膜と同様の動態で性ステロイド受容体発現との相関を示しており、子宮内膜癌発癌への関与は少ないと考えられた。

本研究は熱ショック蛋白の生物学的役割および子宮体癌の発生機序の解明に貢献するところが大きい。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 11 年 3 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められ、学識確認でも博士課程修了者と同等の学力を有すると認められたものである。