

氏 名	ふく 福 博士 (医 学)
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2573 号
学位授与の日付	平成 15 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 外 科 系 専 攻
学位論文題目	Secreted Frizzled related protein 1 Is Overexpressed in Uterine Leiomyomas, Associated with a High Estrogenic Environment and Unrelated to Proliferative Activity (子宮筋腫における secreted frizzled related protein 1 の高エストロゲン環境に伴い、増殖活性に関与していない過剰発現に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 真 鍋 俊 明 教 授 鍋 島 陽 一 教 授 藤 井 信 吾

論 文 内 容 の 要 旨

子宮筋腫は女性で最も高頻度に発生する腫瘍であり、エストロゲン・プロゲステロンなどの性ステロイドや $TGF\beta$ などの増殖因子により増殖されている。しかし、その頻度や臨床的な重要性に比して、腫瘍発生や増殖機構についての解析は未だ十分ではない。一方、Wnt シグナル系は子宮を含む各種臓器において、発生時の細胞の分化増殖制御因子として働き、成体での発現異常は腫瘍化に関与していると考えられている。その中でも secreted frizzled related protein 1 (sFRP1) は最近報告された Wnt シグナル系の調節因子であり、一部の腫瘍化への関与が報告されているため、子宮筋腫での発現異常について検討した。

ノーザンブロットによる検討では、子宮筋腫では子宮平滑筋の約 3 倍の sFRP1 発現を認めた。月経周期別では高エストロゲン状態にある卵胞期後期の子宮筋腫に子宮平滑筋の約 5 倍の最も強い発現を認めた。また術前に GnRHa 投与を行った低エストロゲン環境の組織では、発現は著明に抑制されていた。さらに培養筋腫細胞にエストロゲンを添加したところ、用量依存性に発現が亢進した。このことから、エストロゲンが sFRP1 の発現に関与すると考えられた。

次に、培養細胞の増殖中の sFRP1 発現を検討したところ、細胞増殖中には sFRP1 の発現は弱く、増殖の停止期に sFRP1 の発現が亢進してくることが分かった。このことより、筋腫における sFRP1 発現の亢進は、筋腫の増殖に直接は関与しないと思われた。

sFRP1 は抗アポトーシス作用を有する可能性が報告されている。アポトーシスを誘導するストレスとして血清除去および低酸素環境下での sFRP1 の発現を検討したところ、両者において sFRP1 の発現が誘導された。そこで sFRP1 の抗アポトーシス作用を調べるため、アンチセンスにより sFRP1 の発現を抑制し、血清除去下でのアポトーシス誘導に与える影響を検討したところ、sFRP1 の発現を抑制した細胞では、アポトーシスが有意に上昇した。このことより血清除去というストレス下で発現する sFRP1 には、抗アポトーシス作用がある可能性が示された。

以上より sFRP1 は高エストロゲン環境下で発現し、腫瘍の増殖因子ではなく抗アポトーシス因子として作用することで、子宮筋腫の発生に関与していると考えられた。

子宮平滑筋は黄体期に増殖するが、この増殖サイクルに入った細胞は妊娠に至らなかった場合、月経というストレスを受ける。月経時には子宮平滑筋は強い収縮と弛緩を繰り返す、それに伴い子宮平滑筋への血流は減少と回復を繰り返す。この時子宮平滑筋細胞は、虚血再環流時に発生する活性酸素により DNA 損傷を受け、一部の細胞はアポトーシスに至ると考えられるが、生き延びた細胞は腫瘍化につながる遺伝子変異を有する可能性がある。この細胞から子宮筋腫細胞が生じるというのが我々の筋腫発生に関する仮説である。今回の研究で、卵胞期の子宮筋腫で高発現していた sFRP1 に抗アポトーシス作用が示唆されたことは、上記の仮説において DNA 損傷でアポトーシスに陥るべき細胞が生き延びることに関与している可能性がある。

論文審査の結果の要旨

子宮筋腫は女性に最も高頻度に見られる腫瘍性疾患で、手術等の治療を要する場合も多いが、発生機序や増殖機構等の病態については不明な点が多い。本研究では、子宮を含む各種臓器の分化増殖制御因子として働き、その発現異常が腫瘍化に関与しているとされる Wnt シグナル系の 1 因子 secreted frizzled related protein 1 (sFRP1) の、子宮筋腫での発現異常とその意義について検討した。

子宮筋腫では、子宮平滑筋に比較して sFRP1 発現は亢進しており、特に月経周期内の高エストロゲン状態にある時期に強い発現が見られた。また、細胞培養実験により sFRP1 発現のエストロゲン依存性および無血清等のストレスによる誘導が確認された。一方、培養細胞の増殖時には低発現であったことから sFRP1 は細胞増殖には関与しないと考えられた。次に、培養細胞にアンチセンスを添加し sFRP1 の発現を抑制すると、血清除去下でアポトーシスの亢進が見られ、sFRP1 の抗アポトーシス作用が示唆された。

月経時の子宮収縮により筋腫組織は強いストレスを受けると考えられるが、このストレス時、および月経に続く高エストロゲン環境下で sFRP1 が抗アポトーシス作用を介して子宮筋腫の発生あるいは病態に関与する可能性が示唆された。

以上の研究は、子宮筋腫の発生機序の解明に貢献し、婦人科腫瘍学に寄与するところが多い。

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15年1月17日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。