

要 旨

【目的】近年、生活習慣の欧米化により若年子宮内膜癌の罹患率増加が指摘されており、これは少子化問題等の社会問題に直結する。現在、挙児希望の若年子宮内膜癌患者に対しては、子宮温存を目的として大量プロゲステロン療法が施行されるが、その副作用の観点から新たな非観血的治療法が望まれる。

Survivin は inhibitor of apoptosis (IAP) ファミリーに属する抗アポトーシス低分子量蛋白 (16.5 kDa) で、ミトコンドリア依存性アポトーシス抑制や細胞分裂時の紡錘糸形成調節を介して細胞動態を制御する。また、alternative splice により生じる複数の variant forms は、anti-apoptotic あるいは pro-apoptotic などのユニークな機能を示すとされているが、子宮内膜癌細胞における Survivin 遺伝子ファミリーの機能解析は殆ど手付かずのまま残されている。本研究は、Survivin とその variants である Survivin- Δ Ex3 と Survivin-2B の機能を、子宮内膜癌細胞の細胞死・増殖制御の観点から分子・細胞レベルで解明することを目的とする。

【結果】子宮内膜癌および正常子宮内膜の臨床検体で、Survivin とその variant である Survivin- Δ Ex3 および Survivin-2B の発現とその意義について、免疫組織学的に検索した。その結果、①子宮内膜組織で、Survivin と Survivin- Δ Ex3 は核に、Survivin-2B は細胞質に局在した。②Survivin と Survivin-2B は非腫瘍および腫瘍組織の両方で、Survivin- Δ Ex3 は腫瘍組織を中心に発現した。③Survivin- Δ Ex3 は、正常子宮内膜より子宮内膜癌で発現が高かった。④子宮内膜癌では、Survivin- Δ Ex3 は、Survivin および Survivin-2B に比べて相対的に発現が高かった。⑤Survivin の発現は細胞増殖能と、Survivin- Δ Ex3 の発現はアポトーシスと密な関連性を示した。

培養細胞を用いた実験では、Ishikawa 細胞に遺伝子導入した GFP-Survivin- Δ Ex3 は核に、GFP-Survivin-2B は細胞質を中心に局在し、共に G2/M 期の核内集積増加と増殖能抑制を示した。さらに、TNF- α による extrinsic pathway アポトーシス誘導課程において、mRNA レベルで Survivin- Δ Ex3/Survivin-wild 及び Survivin- Δ Ex3/Survivin-2B の相対比が増加した。Doxorubicin による intrinsic pathway アポトーシス誘導課程においては、mRNA レベルで Survivin- Δ Ex3/Survivin-wild 及び Survivin- Δ Ex3/Survivin-2B の相対比が減少した。Survivin およびその variants 遺伝子を培養細胞に導入し、子宮内膜癌細胞で、恒常的 Survivin- Δ Ex3 および Survivin-2B 遺伝子過剰発現系を作製した stabel line において、TNF- α 依存性アポトーシス誘導は、bcl-2/bax 比に変

化を認めず、ミトコンドリア非依存性に Survivin- Δ Ex3 により促進され、Survivin-2B により抑制された。Doxorubicin 依存性アポトーシス誘導は、bcl-2/bax 比が減少を認め、ミトコンドリア依存性に Survivin-2B により促進されたが、Survivin- Δ Ex3 により抑制された。

【結語】 Survivin- Δ Ex3 および Survivin-2B は互いに antagonist として働き、外因性アポトーシス経路あるいは内因性アポトーシス経路をそれぞれ促進あるいは抑制する機能を有する (図 8)。子宮内膜癌において、Survivin-wt および Survivin- Δ Ex3 が細胞増殖あるいはアポトーシスを制御する重要な因子で、今後の治療への応用が期待される。