

学位論文抄録

子宮内膜発癌における *Pten* 遺伝子とエストロゲンの関与：

Cre/loxP system を用いた子宮内膜癌モデルマウスによる検討

(Effect of *Pten* and estrogen on endometrial carcinogenesis in endometrial cancer mouse model with Cre/loxP-mediated inactivation of the murine *Pten*)

齋藤 文 誉

指導教員

片渕 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻産科婦人科学

学位論文抄録

【目的】子宮内膜癌はエストロゲン依存性に発生するタイプ1と、非依存性に発生するタイプ2に分類され、組織学的に前者では類内膜腺癌が、後者では漿液性腺癌が多く認められる。近年、これら2つのタイプの癌腫の発生に関与する分子生物学的異常が同定されるようになり、タイプ1の子宮内膜癌において、癌抑制遺伝子である *Pten* の変異が高率に認められることが明らかになった。しかし、タイプ1の子宮内膜癌の発癌過程におけるエストロゲンと *Pten* の関連性については明らかにされていない。今回、この関連性を調べるために、Cre-loxP system を用いた *Pten* 遺伝子改変マウスを用いて検討を行った。

【方法】*Pten* 遺伝子の exon 4, 5 の両端に loxP を組み込んだ *Pten*^{loxP/loxP} マウスにおいて、Cre-loxP system によって子宮内膜のみに *Pten* の発現を欠失させ、エストロゲン曝露の有無による形態学的変化を検討した。すなわち、10週生日に開腹し両側卵巣を摘出した *Pten*^{loxP/loxP} マウス8匹において、子宮内腔に空ベクター (AxCW) を注入した群 (コントロール群: A群)、Cre 発現アデノウイルスベクター (ade-Cre) の注入を行った群 (B群)、そして子宮内腔への ade-Cre の注入に加え、 17β -estradiol (E_2) 持続皮下投与 (10 μ g/kg per day) を行った群 (C群) を作成し、2週間後に子宮を摘出し3群間で組織学的検討を行った。

【結果】子宮の平均重量はA群で 15.7 ± 0.8 mg、B群で 15.3 ± 0.8 mg、C群で 95.3 ± 1.5 mg であった。組織学的検討では、B群の8匹中7匹 (87.5%) において、萎縮した子宮内膜を背景にヒトでみられる子宮内膜異型増殖症から高分化型類内膜腺癌に一致する所見が観察された。一方、A、C群に腫瘍の形成は認められず、A群では萎縮した子宮内膜が、C群では異型のない腺管の増生のみがみられ、B群に有意に腫瘍形成が認められた ($P < 0.01$)。

【考察】今回の実験において、*Pten* を不活化させエストロゲンを投与しなかった群で子宮内膜異型増殖症から高分化型類内膜腺癌の所見が認められ、エストロゲンを投与した群では腺管の過形成は観察されたが新生物の発生はみられなかった。このことから、高エストロゲン状態では、*Pten* が不活化した腺上皮細胞は周囲の正常の腺細胞と間質細胞とともに増殖するため、形態学的に新生物として顕性化しないことが考えられた。しかし、低エストロゲン状態では、*Pten* の不活化によりエストロゲン非依存性の増殖能を獲得した腺上皮細胞のみが増殖する一方で、正常の腺細胞とその周囲にある間質細胞は萎縮するため、新生物としての形態を呈することが考えられた。本実験において、卵巣摘出によるエストロゲンの低下はヒト閉経期の内分泌環境を模倣していることが考えられ、低エストロゲン状態での新生物の発生は子宮内膜癌が閉経期に好発する臨床像に矛盾しない。

【結論】マウスの子宮内膜に限局して *Pten* を不活化させ卵巣を摘出することで、腫瘍を形成する子宮内膜癌モデルマウスを作成した。本研究により、子宮内膜発癌機構の一部では、*Pten* の不活化に加え、低エストロゲン環境への移行が重要であることが示唆された。今後、本研究で得た知見をもとに子宮内膜発癌機構のさらなる解析を進め、モデルマウスを用いた新規治療薬の開発等の臨床応用が期待される。