

氏名 (本籍)	中西 義人 (岐阜県)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲第379号
学位授与日付	平成10年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	エストロゲン依存性婦人科腫瘍における細胞内SHBG mRNAの発現の生物学的意義についての研究
審査委員	(主査) 教授 玉 舎 輝 彦 (副査) 教授 森 秀 樹 教授 岡 野 幸 雄

### 論文内容の要旨

性ステロイドホルモンの結合蛋白として知られているsex hormone-binding globulin (SHBG) は、従来、肝で合成され、血清中にのみ存在すると考えられてきたが、近年の免疫学的検討により性ステロイドホルモンの標的組織においてSHBGが局在することが明らかになり、また、標的組織の細胞膜にSHBGの膜受容体およびそれに続くセカンドメッセンジャー機構の存在も報告されてきている。また、種々の標的組織におけるSHBG mRNAの発現が報告されており、標的組織でのSHBGのin situ合成されていると考えられる。これらの事実よりSHBGは、性ステロイドホルモンが性腺で分泌された後、標的細胞内の受容体に結合するまでの血中の輸送ならびに、生物学的活性をもつ遊離型のステロイドホルモンの血中濃度を調節するバッファの役割をするという従来の間接的な役割に加え、標的細胞の性ステロイドホルモンの生物学的効果発現に対して直接的に関わりを持つ可能性が考えられる。

本研究では、エストロゲン依存性婦人科腫瘍における細胞内SHBG mRNA発現の生物学的意義を解明するため、子宮筋腫、子宮内膜癌、子宮頸癌および卵巣癌の組織を用いて、SHBG mRNAの検出とその発現レベルの解析さらに遺伝子発現と組織分化度・臨床進行期との関連について検討し、以下の成績を得た。

#### 研究方法

(1) 手術的に採取したヒト正常子宮内膜、子宮頸部、子宮筋層、卵巣、および子宮筋腫、子宮内膜癌、子宮頸癌、卵巣腫瘍の組織よりアシッドグアニジン・フェノール・クロロホルム法を用いてtotal RNAを抽出した。

(2) SHBG mRNAの発現レベルを解析するため、サンプル中のSHBG遺伝子と内部コントロールとして既知濃度のrcRNAの倍数希釈系列を増幅効率を同条件で同時にRT、さらにPCR、サザンプロットを行うcompetitive RT-PCR-サザンプロット法によって定量化を行った。

(3) 各月経周期における正常子宮内膜、子宮筋層、子宮筋腫におけるSHBG mRNA発現レベルを検討した。

(4) 正常子宮内膜および子宮内膜癌におけるSHBG mRNA発現レベルの比較、さらに子宮内膜癌組織におけるSHBG mRNA発現レベルを病理組織型および臨床進行期別に検討した。

(5) 正常子宮頸部および子宮頸癌におけるSHBG mRNA発現レベルの比較、さらに子宮頸癌のSHBG mRNA発現レベルを病理組織型および臨床進行期別に検討した。

(6) 正常卵巣、良性卵巣腫瘍および卵巣癌におけるSHBG mRNA発現レベルの比較、さらに卵巣癌のSHBG mRNA発現レベルを病理組織型および臨床進行期別に検討した。

#### 結果

(1) 分泌期子宮内膜のSHBG mRNA発現レベルは増殖期のものに比べて有意に高いレベルを示した。一方、子宮筋層および子宮筋腫のSHBG mRNA発現レベルは月経周期で変化が認められなかった。症例の91%で筋腫におけるmRNA発現レベルは正常筋層より高い発現レベルを示した。

(2) 高分化型子宮内膜癌のSHBG mRNA発現レベルは正常子宮内膜と同等であるが、分化度が低くなるにつれ、そのSHBG mRNAの発現レベルは低くなる傾向が認められた。

(3) 子宮頸癌のSHBG mRNA発現レベルは正常子宮頸部のものよりも有意に低かった。頸部腺癌のmRNA発現は角化型扁平上皮癌，小細胞型非角化型扁平上皮癌および大細胞型非角化型扁平上皮癌よりも高い発現レベルを示した。mRNAの発現レベルと臨床進行期との関連は認められなかった。

(4) 閉経後より閉経前の卵巣でSHBG mRNAの発現レベルは高い発現レベルを示した。卵巣癌の組織型，分化度，臨床進行期と発現レベルとの一定の傾向は認められなかったが，症例の27%で過剰発現が認められた。

以上の成績より，エストロゲン依存性婦人科腫瘍においてSHBGがin situ合成され，ステロイド作用発現機構を保持していることが示唆された。これら婦人科腫瘍における細胞内SHBGの存在はエストロゲン関連ステロイドホルモン環境を形成し，腫瘍のエストロゲン依存性の増殖・進展に関連していると考えられる。また，この面から腫瘍分化度の消失は腫瘍のエストロゲン依存性の消失につながると推察された。

### 論文審査の結果の要旨

申請者 中西義人は，子宮筋腫，子宮内膜癌，子宮頸癌，卵巣腫瘍といったエストロゲン依存性婦人科腫瘍において，これらの細胞内でSHBGがin situ合成されていることを明らかにし，特に腫瘍の組織型および分化度とSHBG mRNAの発現レベルとの関係を明らかにした。本研究の成果は性ステロイドホルモンの標的細胞における作用発現機構の解明に少なからず寄与するものと認める。

---

#### [主論文公表誌]

エストロゲン依存性婦人科腫瘍における細胞内SHBG mRNAの発現の生物学的意義についての研究

岐阜大医紀 46 (2) : 印刷中