



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

ホルモン依存性腫瘍におけるGTP結合蛋白質共役受容体の機能と遺伝子変異

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2008-03-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 今井, 篤志 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/286

13. Imai, A., Horibe, S., Takagi, H., Fuseya, T., Tamaya, T. Decrease in G protein coupling to phosphatidylinositol kinase stimulation in pregnant myometrium. *Endocrinol. Metab.* 4: 33-39, 1997.
14. Imai, A., Horibe, S., Takagi, A., Tamaya, T. Gi protein activation of gonadotropin-releasing hormone-mediated protein dephosphorylation in human endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 176: 371-376, 1997.
15. Imai, A., Horibe, S., Takagi, A., Ohno, T., Tamaya, T. Frequent expression of Fas in gonadotropin-releasing hormone receptor-bearing tumors. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 74: 73-78, 1997.
16. Imai, A., Takagi, A., Horibe, S., Takagi, H., Tamaya, T. Evidence for tight coupling of gonadotropin-releasing hormone receptor to stimulated Fas ligand expression in reproductive tract tumors: possible mechanism for hormonal control of apoptotic cell death. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83: 427-431, 1998.
17. Takagi, A., Imai, A., Horibe, S., Ohno, T., Tamaya, T. Lack of evidence for expression of Fas ligand in Fas-bearing tumors. *Oncology Reports* 5: 377-380, 1998.

(2) □頭発表

1. Imai A, Horibe S, Tamaya T: "Gi protein mediates GnRH receptor-activated membrane protein dephosphorylation", 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, Mineapolis, 1997.
2. Ohno T, Imai A, Tamaya T: "Molecular cloning of a novel human activin receptor-like kinase", 79th Annual Meeting of the Endocrine Society, Mineapolis, 1997.
3. Imai A, Horibe S, Takagi A, Tamaya T: "GnRH receptor-mediated Fas ligand expression in reproductive tract tumors: possible mechanism for hormonal control of apoptosis", 11th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Seoul, 1998.

(3) 出版物

1. 今井篤志, 大野元, 堀部進次, 玉舎輝彦. Gn-RH受容体. 現代臨床機能検査(下), 日本臨床社, P463-467, 1997.
2. Imai, A., Horibe, S., Takagi, A., Takagi, H., Tamaya, T. Phosphotyrosine phosphatase activity is modulated by GnRH in ovarian carcinoma cells. *Methods Mol. Med. Humana Press*, in press.

研究成果

ホルモン感受性腫瘍細胞ではそのホルモンによって増殖が抑制される例が少なくない。ホルモンなどの生理物質はより自然な細胞死であるアポトーシスを惹起し、増殖抑制作用を発揮すると考えられている。生殖器腫瘍においても、GnRHアナログが *in vivo* および *in vitro* でアポトーシスを惹起し、抗腫瘍効果を発揮する。ところで生体内でアポトーシスが誘発される際、Fas・Fasリガンド系が関与していることが広く受け入れられている。Fasリガンドの発現には、tyrosine kinase/phosphatase が関わっており、GnRH受容体とFasとによるアポトーシスの受容応答機構に共通性があることが容易に推測できる。本研究では、GnRH受容体の抗腫瘍シグナルの解明を試みた結果、以下の知見を明らかにした。

- 1) 手術摘出の子宮内膜癌、上皮性卵巣癌、子宮筋腫および子宮筋肉腫の90%以上にGnRH受容体が存在する。一方、子宮頸癌ではGnRH受容体は認められない。(Endocr J 43, 249 (1996))
- 2) GnRH受容体陽性細胞からの形質膜をGnRHとインキュベートすると、Gタンパク依存性にphosphotyrosine phosphataseが活性化され、分子量35Kの膜タンパクが特異的に脱リン酸化される。(Cancer 77, 132 (1996))
- 3) Gタンパクを同定すると、腫瘍GnRH受容体はGiとカップルしており、下垂体のそれとは異なる。(J Clin Endocrinol Metab 81, 3249 (1996); Am J Obstet Gynecol 176, 371 (1997))
- 4) GnRH受容体陽性の細胞にはFasリガンドの受容体であるFasも存在しているが、Fasリガンドは検出されない。(Eur J Obstet Gynecol 74, 73 (1997))
- 5) 腫瘍GnRH受容体をGnRHで48時間以上占有すると、Fasリガンドが発現する。(J Clin Endocrinol Metab, 83, 427 (1998))

つまり、腫瘍GnRH受容体が活性化されると、Gi-phosphotyrosine phosphataseを介してFasリガンドが出現する。このFasリガンドは腫瘍内に広く分布しているFasと結合し、増殖を抑制するものと思われる。