

氏名(本籍)	やま だ かず み (愛知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第4434号
学位授与年月日	平成19年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Phenotypic characterization of endometrial stromal sarcoma of the uterus (子宮内膜間質肉腫の発現遺伝子)

主査	筑波大学教授	医学博士	長田道夫
副査	筑波大学教授	薬学博士	幸田幸直
副査	筑波大学講師	博士(医学)	小田竜也
副査	筑波大学講師	博士(医学)	沖明典

論文の内容の要旨

(目的)

正常子宮内膜間質と正常子宮内膜を網羅的に比較することで、ESSあるいは正常子宮内膜間質に特徴的に発現する遺伝子を抽出する。

(対象と方法)

対象は子宮内膜間質肉腫(ESS)の肺転移凍結標本。比較する正常子宮内膜間質細胞は分泌期のものを使用した。ESS細胞と正常子宮内膜間質細胞をmicrodissection法で正確に採取し、それぞれからRNAを抽出、これらをsuppression subtractive hybridization(SSH)法で比較して、ESS細胞と正常子宮内膜間質細胞に高発現する遺伝子を抽出した。高発現を示した遺伝子につき、in situ hybridizationおよび免疫染色で他のESSや正常子宮内膜組織で発現しているかを確認した。

(結果)

ESSで高発現する5クローンが抽出され、そのうち3クローンがmetastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1(MALAT-1)遺伝子であった。正常子宮内膜間質で高発現する遺伝子は17クローンが抽出され、そのうち8クローンがGranulysin遺伝子、6クローンが胎盤由来の遺伝子であった。in situ hybridizationで発現確認を行ったところMALAT-1遺伝子はすべてのESS細胞(4/4)およびすべての増殖期内膜間質細胞(13/13)で発現していたが、分泌期内膜間質細胞では発現が認められないものがあった(8/13)。一方正常子宮内膜間質細胞で高発現する遺伝子のうち、Granulysin遺伝子は免疫染色でリンパ球由来であると考えられ、内膜細胞自体の発現遺伝子ではなかった。胎盤由来の遺伝子はin situ hybridizationでESS細胞すべて(4/4)およびほとんどの増殖期内膜間質細胞(12/13)で発現が認められず、分泌期内膜間質細胞では半数以上で(7/13)発現が認められた。また、胎盤の脱落膜細胞でも発現が認められた(8/10)。

(考察)

MALAT-1 遺伝子は 2003 年に肺癌の転移細胞で発現しているとして初めて報告された遺伝子で、その詳しい機能は不明である。今回 ESS 細胞で発現が見られたことより、ESS の増殖や転移に関連している可能性が示唆された。また、胎盤由来の遺伝子が ESS、増殖期内膜間質で発現が抑制されており、一方で分泌期内膜や胎盤の脱落膜細胞で発現していることから、この遺伝子は女性ホルモンにより発現が影響を受ける可能性が考えられた。

(結論)

ESS では、正常子宮内膜間質（分泌期）に比し MALAT-1 (metastasis associated lung adenocarcinoma) 遺伝子の発現が亢進することが分かった。*In situ* hybridization 法で複数症例の ESS や正常子宮内膜を解析すると、MALAT-1 は分泌期内膜間質より増殖期内膜間質で発現が高く、さらに ESS の全ての症例で増殖期内膜間質より発現が亢進していた。MALAT-1 遺伝子は ESS の増殖に関与している可能性が示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、microdissection 法を用いて子宮間質肉腫 (ESS) に発現する遺伝子を網羅的に解析した結果、MALAT-1 の発現が亢進することを初めて見いだした。今後の検討により、ESS の細胞生物学的特性が解明される手がかりになる、学問的価値の高い研究と考えられる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。