

Increased expression of type 1
17 β -hydroxysteroid dehydrogenase enhances in
situ production of estradiol in uterine leiomyoma

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Kasai, Tadayuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14740

学位授与番号	乙第 1606 号
学位授与年月日	平成 17 年 4 月 20 日
氏 名	可西 直之
学位論文題目	Increased Expression of Type I 17 β - Hydroxysteroid Dehydrogenase Enhances in Situ Production of Estradiol in Uterine Leiomyoma (子宮筋腫において 17 β - HSD Type I の発現亢進が筋腫内でのエストラジオール生成を増強する)
論文審査委員	主 査 教 授 橋本 琢磨 副 査 教 授 並木 幹夫 吉本 谷博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

(はじめに) 子宮筋腫は子宮筋層内の平滑筋細胞から発生するモノクローナルな良性腫瘍であり、エストロゲン依存性の発育を示すことを我々は証明してきた。子宮筋腫組織内では、卵巣や副腎から供給される血中のアンドロステンジオンを基質として最終的にエストラジオール(E2)が合成される。この反応にはアロマターゼのほかに 17 β -HSD による 17 位の還元反応が必須であることが分かっている。17 β -HSD には type1 から type10 までの少なくとも 8 種類の異なるアイソザイムの存在が知られているが、子宮筋腫での発現制御に関しては明らかにはされていない。今回、我々は、子宮筋腫における 17 β -HSD の活性と分子生物学的手法を用いた発現の解析により、子宮筋腫内で 17 β -HSD type1 が E2 生成に強く関与していることを証明した。

(材料と方法) インフォームド・コンセントが得られ、手術時に採取された子宮筋腫組織と正常子宮筋組織を材料とした。各組織のホモジネート、サイトゾル分画、マイクロゾーム分画に³H-E1を添加し産生された³H-E2をHPLC および再結晶法により分離・精製して測定した(還元型17 β -HSD活性の測定)。

同様に³H-E2を添加し産生された³H-E1も測定した(酸化型17 β -HSD活性の測定)。次に17 β -HSD (type1-5,7,8,10)のmRNA量を子宮筋腫および正常子宮筋より得られたcDNAを用いて real time PCR 法により定量した。またtype1についてはNorthern blotting法も施行した。

(結果) 組織ホモジネートでのE1からE2への転換は子宮筋腫で正常子宮筋に比べ有意に高く、サイトゾル分画でも同様であった。また、type1の発現量のみが子宮筋腫で正常筋層に比べ有意に高かった。Northern blotting法では子宮筋腫で17 β -HSD type1の2.3kbのmRNAの発現を認めた。

(考察) 子宮筋腫組織内ではアロマターゼの亢進によりアンドロステンジオンがE1に変換されることに加えて、17 β -HSD type1の亢進によりE1がよりエストロゲン活性の高いE2に変換されることにより筋腫細胞の増殖を誘導していると考えられた。また子宮筋腫組織内では性腺で使われているプロモーターとは別のプロモーターを使って17 β -HSD type1を発現していると判断された。この研究は、子宮筋腫でのE2産生機構として17 β -HSD type1がmRNAレベルで強く関与していることを世界で初めて証明したものであり、エストロゲン依存性腫瘍の解明に貢献する論文と評価され、学位に値すると判断された。