

# Evidence of the monoclonal composition of human endometrial epithelial glands and mosaic pattern of clonal distribution in luminal epithelium

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: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/15868">http://hdl.handle.net/2297/15868</a>

学位授与番号	乙第 1586 号
学位授与年月日	平成 16 年 2 月 4 日
氏 名	田中 政彰
学位論文題目	Evidence of the monoclonal composition of human endometrial epithelial glands and mosaic pattern of clonal distribution in luminal epithelium (ヒト子宮の個々の内膜腺房はモノクローナルである)
論文審査委員	主 査 教 授 横 田 崇 副 査 教 授 中 沼 安 二 教 授 井 関 尚 一

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

子宮内膜は子宮内腔を被覆する粘膜組織であり、子宮内膜腺上皮とこれを取り巻く間質より構成される。受精卵の着床、妊娠成立・継続の場としての役割を果たすとともに、子宮内膜がんの発生母地としても重要である。短い周期で増殖・分化・月経剥離の変化を繰り返すことより、内膜上皮には幹細胞の存在が強く想定されている。学位申請者は、内膜上皮幹細胞からの内膜再生機構及び発癌過程の解明のため、子宮内膜腺のクローナリティを明らかにすることを試みた。2本の X 染色体は、どちらか一方は発生の極初期にランダムに不活化され、娘細胞においてもその不活化が維持されることが知られている。学位申請者はこの原理を利用して子宮内膜腺のクローナリティ解析を行なった。良性腫瘍にて摘出した子宮より子宮内膜を切離し、コラゲネース処理にて子宮内膜腺を腺管構造を保ったまま分離し、個々の内膜腺のクローナリティを X 染色体上に位置するアンドロゲンレセプター遺伝子のメチル化を利用した解析法にて調べた。informative であったヒト子宮内膜 7 検体より分離された腺管小片の個々のクローナリティを調べた結果、全てのサンプルにおいてモノクローナルであることが判明した。さらに、サンプル中にアンドロゲンレセプター遺伝子の LOH を示す腺管が存在するのを確認した。モノクローナルな細胞集団は、不活化 X 染色体が父方或は母方由来かによって 2 種類に区別できる。子宮内膜を 1 mm 四方に分け、子宮内膜腺を 10 ずつ分離、個々の腺管のクローナリティを調べ、子宮内膜上におけるこの 2 つのタイプの腺の分布を検討した。その結果、腺管の父母由来に関しては数 mm 角の領域内では同一であった。最後に、一方の X 染色体に Green Fluorescent Protein (GFP) 遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスにおける子宮内膜腺を蛍光顕微鏡にて観察し、蛍光を発する細胞と発しない細胞の内膜腺管内の分布を調べた。その結果、すべての腺細胞が蛍光を発する腺房と全く蛍光を発しない腺房とに大別できた。これらの結果により、子宮内膜腺は 1 腺管がモノクローナルな細胞集団で構成されることが判明した。これは 1 つの内膜腺に 1 つの幹細胞が存在する可能性を示唆する。アンドロゲンレセプター遺伝子の LOH を示す腺管の存在は、幹細胞が剥離を起こさない基底層に存在し、その幹細胞が癌化の標的細胞でありそれゆえ発癌過程において重要な役割を演ずることを示唆する。本研究は、正常子宮内膜腺房のモノクローナリティを世界で初めて証明し、内膜上皮幹細胞の内膜がん発癌過程における役割の重要性を指摘した点で、婦人科腫瘍学の発展に寄与する価値ある論文と評価され、学位論文に値すると判断された。