

論文の内容の要旨

論文題目「高分化型類内膜腺癌ではSulfatideの発現が亢進している」

学位申請者 杉山 太朗

キーワード：

Sulfatide Cholesterolsulfate 硫酸化糖脂質 子宮体癌 類内膜腺癌

【背景】細胞膜は二重の脂質膜で構成されており、二重膜のところどころに埋め込まれた蛋白質やセラミドには糖鎖が結合し、それぞれ糖蛋白質、糖脂質を構成している。糖蛋白質、糖脂質をあわせて複合糖質と総称する。細胞膜を構成する脂質は主にリン脂質であり、リン脂質は親水性のリン酸基を外側に、疎水性の脂肪酸炭化水素部分を内側に向けて、二重層を形成している。糖鎖は細胞の表面に突き出た形をしており、細胞の顔であるとか、細胞の個性や多様性を決めているとされている。近年、糖鎖の異常が、癌、肝炎、細菌やウイルス感染症、脳、筋・神経疾患、免疫疾患など多くの病気の成因に関わることが明らかになり、またインフルエンザの治療薬に代表される糖鎖医薬や糖鎖ワクチンなど、糖鎖生物学研究の医学への貢献の期待が高まっている。細胞膜上の糖脂質は細胞相互の認識や分化などの機能に関与し、さらに癌化に伴いその糖鎖構造が変化することが明らかとなり、生殖医学や腫瘍学においても注目を集めている物質である。

【目的】これまでに我々はヒト正常子宮内膜における硫酸化糖脂質を分析し、内分泌環境の変化に伴い硫酸化糖脂質の発現が変化することを報告している。そこで今回、子宮体癌の分化度（腺腔形成の割合）に着目し、硫酸基転移酵素、糖転移酵素の遺伝子発現について解析するとともに、子宮内膜での発現変化が著明であった硫酸化糖脂質（Sulfatide）の子宮体癌での機能について検討した。

【方法】材料は、当科にて手術を施行した筋層内浸潤を認める子宮体癌摘出症例12例（高分化型類内膜腺癌G1：7例、低分化型類内膜腺癌G3：5例）を用いた。方法は、TLC免疫染色にて脂質組成分析を行い、さらにRT-PCR法を用いて、コレステロール硫酸基転移酵素、硫酸化糖脂質硫酸基転移酵素、ガラクトース転移酵素、シアル酸転移酵素、Nアセチルガラクトサミン転移酵素のmRNAの発現を解析した。

【結果】組織におけるSulfatideの発現はG3に比してG1で亢進しており、同様にSulfatideの合成に関わる硫酸基転移酵素（CST）のmRNA発現もG3に比較してG1で発現が増強していた。

【考察】高分化型類内膜腺癌は比較的予後は良好である。その一方で、低分化型類内膜腺癌は進行も早く、化学療法に低感受性であることからしばしば予後不良である。そこで、低分化型腺癌に対しSulfatideを通じた分化誘導療法を開発することで、予後の改善が期待できると考える。硫酸化糖脂質であるSulfatideの新たな機能が明らかになったことで、これらの因子が子宮体癌の新たな治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

【結論】子宮体癌における脂質の硫酸化が癌の分化、即ち腺腔形成に強く関与している可能性が示唆された。