

415 全胎状奇胎，絨毛癌におけるゲノムインプリンティングとメチル化の関与について

九大・生医研

有馬隆博，松田貴雄，清水 篤，和氣徳夫

【目的】癌遺伝子機能を有するIGF2は父親由来のアリルが，癌抑制遺伝子機能を有するH19は母親由来のアリルが選択的に発現する．遺伝子座が隣接しているため共通のエンハンサーによる制御が働くためと考えられる．我々は全てのアリルが父親に由来する胎状奇胎で，IGF2及びH19遺伝子の発現がいかに制御されているかを解析し，さらに癌化との関連について検討を加えた．【方法】①奇胎組織10例，絨毛癌細胞株10株よりDNA, RNAを抽出した．②RNAはcDNAに置換し，DNAと同様のプライマーを用い，Exon内の多型を利用し，PCR-多型解析を行った．③ノザン法により，IGF2及びH19の発現量を比較した．④DNAをメチル化感受性酵素で消化し，H19遺伝子全領域のメチル化について解析した．【成績】①奇胎ではIGF2及びH19 mRNAの発現を認めた．発現レベルは正常絨毛との間で有意差がなかった．H19アリルは高メチル化のものと低メチル化のものとで構成されていた．②DNA多型を示した8例の絨毛癌のうち6例でIGF2及びH19は両側アリルの発現を示した．また，H19の発現は亢進し，IGF2の発現は顕著に抑制されていた．残り2例は片側アリルの発現パターンを示した．IGF2発現量に変動を認めたがいずれもH19発現は亢進していた．H19両側アリルは全ての絨毛癌で高メチル化状態にあった．【結論】①胎状奇胎でH19片側アリルの発現様式が維持されていたため父親アリルの強制発現と胎状奇胎の高率な癌化との関連が示唆された．②絨毛癌におけるH19発現の亢進及び高メチル化はH19の絨毛癌化への関与を示唆した．

416 ヒト胎児性癌細胞の栄養膜細胞分化における分子機構

慶應大，同病理*

鈴木 直，秦 順一*，野澤志朗

【目的】ヒト胎児性癌細胞（G3細胞）はレチノイン酸を添加すると多核化すると同時にhCGを産生するようになり，栄養膜細胞へと分化する．本研究は，ヒト胎児性癌細胞の栄養膜細胞分化におけるM-CSFとその受容体である*c-fms*，およびストレス蛋白質HSP90の関与を明らかにし，胎盤形成の分子機序の一端を解明することを目的とした．【方法】1) G3細胞をRAによる分化誘導後，HSP90の発現を蛋白レベルで，またM-CSF/*c-fms*分子の発現を蛋白，mRNAレベルで検討した．2) 抗M-CSF，抗*c-fms*中和抗体を添加後hCGを測定すると共に，*c-fms*およびHSP90発現ベクターを導入後，hCG産生の変化を検討した．3) RT-PCRサザンブロット法を用いて*c-fms*からの情報伝達下流に存在しHSP90と会合すると考えられている非受容体型チロシンキナーゼ*src*ファミリー(*src*, *fyn*, *yes*)の発現を検討した．【成績】1) RAの添加後HSP90の発現が急激に低下し，その後hCG産生に先行してM-CSF/*c-fms*両分子の蛋白レベルでの発現が認められた．また，mRNAレベルでは未分化な段階からM-CSF/*c-fms*両分子の発現が認められ，分化誘導後その発現が増強した．2) 抗M-CSF及び抗*c-fms*中和抗体はいずれも単独でhCG産生を抑制した．一方HSP90の過剰発現はhCG産生を著明に阻害し，*c-fms*の過剰発現はhCG産生を有意に亢進させた．3) G3細胞では*fyn*, *yes*の発現が恒常的に認められた．【結論】ヒト胎児性癌細胞ではRA添加により，HSP90の発現低下とM-CSFの発現亢進を契機として，*src*ファミリーの活性化と*c-fms*のリン酸化が起こり，次いで両者の相互作用による情報伝達系を介して同細胞は栄養膜細胞へと分化していくことを明らかにした．