

55 癌抑制遺伝子 p53 および human papillomavirus の卵巣成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化への関与について

秋田大

吉岡知巳, 高橋 道, 太田博孝, 田中俊誠

[目的] 卵巣の悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫の腫瘍発生機序の解明を本研究の目的とした。

[方法] 悪性転化をきたし扁平上皮癌が発生した成熟嚢胞性奇形腫, 4 症例 [症例 1 (68歳); IIIc期, 症例 2 (41歳); Ia期, 症例 3 (56歳); Ic期, 症例 4 (63歳); Ia期] および良性の成熟嚢胞性奇形腫, 16 症例のホルマリン固定パラフィン包埋手術標本を用い, ①免疫組織化学による p53 蛋白の過剰発現の検討, ②PCR-SSCP 解析ならびに直接塩基配列決定による癌抑制遺伝子 p53 の点突然変異の検討, ③Yoshikawa et al. の L1-PCR による human papillomavirus (HPV) DNA の有無の検討, を行った。

[成績] ①悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫の全症例で扁平上皮癌細胞の核に p53 蛋白の過剰発現が強く認められた。②PCR-SSCP 解析では, 症例 2 の exon 7 においてバンドのシフトが認められ, 塩基配列の検討により codon 259 の missense mutation (GAC → TAC, Asp → Tyr) であることが確認された。③HPV DNA が検出された症例はなかった。

[結論] ①悪性転化を伴う成熟嚢胞性奇形腫 4 症例すべての扁平上皮癌細胞に p53 蛋白の過剰発現を認めたことより, p53 の変異は成熟嚢胞性奇形腫の悪性転化における一般的な遺伝子変化 common genetic event であることが示唆された。②点突然変異が 1 症例に確認されたが, これは①を支持するものと考えられた。③HPV 感染の関与はないものと予想された。

56 卵巣癌細胞株における P16 遺伝子の異常と関連蛋白との相関について

九大・生医研

鹿沼達哉, 西田純一, 儀間朝直, 和氣徳夫

[目的] 細胞周期調節因子の一つである cdk4 インヒビター遺伝子 (P16) は, 種々の癌で欠失あるいは変異が認められ, 機能的不活化が発癌に関与すると示唆されている。本研究では, 卵巣癌における P16 遺伝子変異を解析するとともに, その機能発現に関与する Rb, cyclin D 及び p53 発現との相補性についても検討した。

[方法] 卵巣癌細胞株 12 例を対象とし, P16 遺伝子の欠失及び変異について, PCR 法, PCR-SSCP 法, RT-PCR 法及びシーケンス解析を行った。p16, pRb, cyclin D 及び p53 の発現をウェスタン・ブロッティングにより解析した。

[成績] 1) 卵巣癌細胞株 12 例中 7 例 (1 例 - 片側アリの欠失及び変異, 6 例 - 両側アリの欠失) に機能的不活化の原因となる P16 遺伝子変異を認めた。2) 正常型 P16 が観察された 5 例では, p16 発現を認めた。3) p16 発現を認めた 5 例に pRb あるいは p53 発現の異常を観察しなかった。4) 全例で cyclin D 発現は正常に保たれていた。

[結論] 1) P16 遺伝子異常は, 卵巣癌の発癌機構に強く関わっていることが示唆された。2) 転写調節領域の高メチル化が p16 発現調節抑制に関与することは稀と示唆された。3) 卵巣癌では, p16 と pRb 及び cyclin D 発現の逆相関は認められなかった。しかし, p16 発現のない細胞株 7 例中 2 例は, pRb のリン酸化パターン及び cyclin D 発現パターンに変化を認めた。4) 卵巣癌では p16 の機能消失の分子機構が, 他の癌腫とは異なっている可能性が示唆された。