

119 子宮頸部異形成から頸癌への悪性化にp53遺伝子は関与するか？

千葉大

小野寺勉、布山隆史、高野 始、関谷宗英

【目的】子宮頸癌の発癌過程に、ヒトパピローマウイルス（HPV）16型のE6およびE7遺伝子、HPV陰性例に腫瘍抑制遺伝子p53変異の関与が報告されている。そこで、子宮頸部異形成、子宮頸癌および子宮頸癌培養細胞株におけるHPV-DNAの検出とp53遺伝子の変異を検討した。

【方法】子宮頸部異形成106例および子宮頸癌38例の組織DNAを用いて、Southern blot法とPCR法を行いHPV-DNAの型別検出を行った。さらに、PCR-SSCP法を用いて、p53遺伝子のエクソン4,5,6,7,8の5領域の変異、欠失の有無を調べた。また、子宮頸部扁平上皮癌培養細胞株のうちHPV陽性7株（CaSki, QG-H, QG-U, SKG-I, SKG-II, SKG-III a, SKG-III b）と、我々が樹立したHPV陰性Yumoto株に対してp53遺伝子変異を調べた。

【成績】①子宮頸部異形成106例中88例（83%）、子宮頸癌38例中27例（71%）からHPV-DNAが検出された。②HPV16型は、子宮頸部異形成106例中20例（19%）、子宮頸癌37例中12例（32%）と、他の型に比べて高い検出率であった。③PCR-SSCP法によるp53遺伝子変異は、HPV陰性子宮頸癌1例にのみ認められた。④子宮頸癌培養細胞8株では、p53遺伝子の変異、欠失は認められなかった。

【結論】子宮頸部異形成から子宮頸癌への悪性化において、HPV16型が関与している可能性が示唆されたが、さらにp53遺伝子異常以外の因子が関与していると考えられた。

120 p53の標的遺伝子p21(WAF1/CIP1)の過剰発現と頸癌組織の増殖能との相関

岩手医大

松田壮正、本田達也、盛合佳代、西谷 巖

【目的】p21(WAF1/CIP1)は野生型p53によって発現が誘導され、サイクリン依存性キナーゼのリン酸化活性を抑制し、細胞周期がG1期からS期へ進行するのを阻害する。p21発現と頸癌の増殖能および細胞周期との相関を検討した。

【方法】子宮頸癌32例(扁平上皮癌:I期10例、III期22例)を対象とし、コントロールとして子宮頸部正常扁平上皮をもちいた。パラフィン切片をマイクロウエーブで処理し抗原性を賦活した後、免疫組織化学的にp21およびp53を検出した。同一細胞でのp21およびp53の発現をミラー切片で検討し、さらに細胞塗抹標本をもちい、p21の発現と細胞周期との関係をLaser Scanning Cytometerで検討した。

【成績】p21およびp53は核内に局在していた。正常扁平上皮でp21は中層細胞に弱陽性で、p53発現細胞はなかった。癌の24例（75%）でp21が強陽性で、p53陽性細胞が様々な割合で混在していた。1例でp53のみが陽性、7例で両者が陰性であった。腫瘍内のp21陽性細胞とp53陽性細胞は互いに相補的に分布していたが、8例でp21およびp53が陽性となる細胞が検出された。p21陽性細胞数が多い症例ではcycling cellの割合が少なく、p21陽性細胞はG1およびG2期細胞に検出された。

【結論】p53陽性腫瘍細胞は多くの場合p21陰性であるが、p53とp21が同時に陽性となる細胞が存在した。免疫組織化学的に検出されるp53はほとんど変異型であることから、頸癌組織にはp53非依存性のp21誘導経路が存在し、細胞周期を停止させ、増殖を抑制する機構が働いていることを明らかにした。