

1998年2月

口 演

S-285

323 子宮体癌・卵巣癌におけるDNAミスマッチ修復遺伝子異常の解析

慶應大、国立がんセンター中央病院臨床検査部*
 二河田雅信、宇田川康博、瀬藤江里、中田さくら、
 進伸幸、青木大輔、吉村泰典、野澤志朗、
 菅野康吉*

【目的】子宮体癌・卵巣癌は遺伝性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC)家系内に好発することが知られている。HNPCC患者ではDNAミスマッチ修復遺伝子(MMR)に異常があり、欧米ではこの異常が数百人に一人存在すると推定され、HNPCCは現在知られている家族性腫瘍の中では最も頻度の高い疾患である。しかし、HNPCCが本邦の体癌・卵巣癌にどの程度関与しているかはいまだ不明であるので、本研究では分子遺伝学的手法を用いて日本人の体癌・卵巣癌におけるMMR異常の関与を明らかにすることを目的とした。【方法】インフォームドコンセントの得られた体癌患者36人および卵巣癌患者23人の正常組織と腫瘍組織よりDNAを抽出し、HNPCC症例の90%で検出されるreplication error (RER)の検索を蛍光標識プライマーを用いて行った。RER陽性例については、HNPCCにおける代表的MMRであるhMSH2およびhMLH1の全exonについて、正常組織から抽出したDNAをPCR-SSCP法を用いて解析した。変異がみられた例では塩基配列を決定し変異の種類を明らかにした。【成績】体癌36例中10例(28%)および卵巣癌23例中3例(13%)がRER陽性であり、うち体癌2例においてhMSH2のexon内に変異がみられた。1例はexon13内のミスセンス変異(Met→Ile)で家系内に大腸癌・胃癌・乳癌・皮膚癌の集積があり、他の1例はexon 7内のミスセンス変異(Leu→Phe)で、本人を含め3姉妹が体癌という家系であった。なお本2例におけるhMSH2 exonの変異パターンは今回初めて見出されたものである。一方、今回の検索では卵巣癌のMMR異常はみられなかった。【結論】体癌患者内には看過できない割合でMMR異常を伴った症例が含まれ、癌の家族集積性とも関連する可能性が示された。

324 合成ヒト精子抗原ペプチドに対する抗体による受精阻害および胚発育障害

徳島大
 滝川稚也、國見幸太郎、山本哲史、名護可容、
 平野正志、森英俊、前川正彦、山野修司、
 鎌田正晴、青野敏博

【目的】YAL-198(YAL)及びrSMP-230(rSMP)はそれぞれヒト、ラット及びマウス精子を凝集させるモノクローナル抗体YWK-IIの対応抗原及び家兎精子由来のrSMP-B抗原の細胞外領域に相当する合成ペプチドで、雌ラットの能動免疫により避妊効果を示す。今回我々は、そのメカニズムを解明する目的で各抗原に対する抗体を作製し、マウスの体外受精系を用いて受精及び胚発育に対する影響を検討した。

【方法】1)成熟B6C3F1マウスより採取した卵子を、HTFスポット内で媒精させた。媒精時あるいは2細胞期に、各抗体のIgG分画を100μg/ml及び300μg/ml添加し、培養48ならびに72時間後に実体顕微鏡にて胚の発育を観察した。2)蛍光抗体法を用いて未受精卵及び各発育段階の胚における抗原の局在を検討した。

【成績】1) 正常家兎血清IgGを加えた対照の受精率88%(28/32)に対し、抗rSMP抗体IgG300μg/mlの添加では受精率が有意に($p<0.0001$)低下(16%,9/55)した。それに対し抗YAL抗体の添加では、2細胞胚から4細胞胚への発育が、対照の83% (211/254)に比しモノクローナル抗体で29%(60/207)ポリクローナル抗体で34%(73/215)と有意に($p<0.0001$)抑制された。一方、100μg/mlの添加ではそれ有意の抑制は認められなかった。2) 抗YAL抗体は2細胞期で分割を停止した胚の細胞表面にのみ班点状の強い局在を示した。

【結論】抗YAL抗体及び抗rSMP抗体はともに濃度依存性にマウスの生殖過程を阻害するが、その主要な阻害機序はそれ異なっていることが判った。すなわち、抗rSMP抗体は受精阻害により、一方抗YAL抗体は胚発育、特に2細胞期胚の成長阻害により不妊症を発症させると考えられる。