

P-149 ヒト卵巣癌におけるTGF- β シグナル伝達機構に関わる遺伝子変異の解析

群馬大

王 丹, 鹿沼達哉, 水沼英樹, 伊吹令人

[目的] TGF- β は、ある種の癌細胞に対してその増殖を抑える働きがあり、また、TGF- β の増殖抑制作用に抵抗性を示す癌細胞が存在することから、そのシグナル伝達機構に癌抑制因子が存在し、その破綻が癌化に関与する可能性が示唆されている。本研究はヒト卵巣癌化機構とTGF- β シグナル伝達機構との関わりについて検討することを目的とした。

[方法] 手術摘出によって得られた卵巣癌組織(n=38)からDNAを抽出し、このうち14例は同一患者の正常組織(子宮)からもDNAを抽出した。TGFが最初に結合するTGF- β II型レセプター遺伝子の変異と、その下流の蛋白Smad2, Smad3をコードする遺伝子の変異を、PCR-SSCP法および塩基配列決定法により解析した。Smad3遺伝子の欠失の有無はサザンブロット法により解析した。更に下流のSmad4(DPC4)遺伝子についても同様の解析を行った。

[成績] 1) TGF- β II型遺伝子の塩基配列による解析ではExon2とExon3の間のIntron内で23例(60.5%)に多型が観察された。2) Smad2遺伝子のPCR-SSCPによる解析では、Exon2で15例(39.5%), Exon4で18例(47%)にバンドシフトが観察されたが、塩基配列による解析では遺伝子変異は認められなかった。3) Smad3遺伝子のPCR-SSCPによる解析ではExon2で16例(42%), Exon5で4例(10.5%), Exon9で2例(5%)にバンドシフトが観察された。塩基配列による解析ではExon2で16例(42%)に多型が観察された。4) Smad4(DPC4)では遺伝子変異は認められなかった。

[結論] ヒト卵巣癌にはTGF- β シグナル伝達系に遺伝子レベルでの異常が存在したが、遺伝子多型が多く、卵巣癌化への関与は少ないと示唆された。

P-150 顆粒膜細胞腫における遺伝子不安定性(microsatellite instability)の検討

自治医大, 慈恵医大*

嵯峨 泰, 鈴木光明, 大和田倫孝, 落合和徳*, 小林重光*, 田中忠夫*, 佐藤郁夫

[目的] 卵巣腫瘍,特に顆粒膜細胞腫における遺伝子異常についての研究は殆どなされていない。近年子宮体癌や卵巣癌の一部で、その発生・進展に遺伝子不安定性(microsatellite instability)の関与が注目されている。多数例の顆粒膜細胞腫症例を対象に、遺伝子不安定性をreplication error (RER)を指標として検討した。[方法] 2施設で経験した顆粒膜細胞腫29症例を対象とした。臨床病理学的背景因子の内訳は、年齢:50歳未満:17; 50歳以上:12, 進行期:Ia:16; Ib:1; Ic:8; IIIc:3; 不明:1, 組織亜分類:成人型:25; 若年型:4であった。RERの検討ではパラフィン包埋組織を対象に、実体顕微鏡下で腫瘍および正常組織から各々3か所以上組織採取を行い、常法によりDNAを抽出した。5つのmicrosatellite marker (TP53, D2S123, D3S1029, D3S1611, D18S34)領域をPCRで増幅し、異常バンドの出現、シフトからRERの有無を判定した。[成績] 1) informative症例26例中15例(58%)に1locus以上にRERが認められた。marker別の内訳はTP53:3, D2S123:2, D3S1029:5, D3S1611:6, D18S34:4であり、頻度に差はみられなかった。2) 臨床病理学的因子の検討では、6例に他の悪性腫瘍の合併がみられたが、うちRER陽性3例、陰性3例であった。50歳以上症例が67%(8/12)の高率を示したが有意差はみられなかった臨床進行期による差はみられなかったが、Ia期においても57%(8/14)が陽性を示した。成人型と若年型との間に差はなかった。RER陽性症例と陰性症例の間に予後には差がなかった。[結論] 顆粒膜細胞腫では、RERが58%の高頻度に認められることが判明し、当腫瘍の発生・進展に遺伝子不安定性が強く関与していることが示唆された。また早期症例でも高い陽性率を示したことが注目された。