

256 子宮癌における PTEN 遺伝子の解析と PTEN 遺伝子産物と相互作用する遺伝子の同定

旭川医大

柳沼裕二、林博章、山下剛、森崎篤、石谷敬之、加藤育民、千石一雄、石川睦男

〔目的〕過誤腫性ポリポーシス症候群の原因遺伝子として PTEN 遺伝子がクローニングされた。本症候群には子宮癌の合併が見られることから子宮癌での PTEN 遺伝子の異常の有無を分子生物学的に検討し、さらに PTEN 遺伝子の機能を詳細に検討するために PTEN 遺伝子産物と相互作用する遺伝子の同定を行った。〔方法〕子宮癌細胞株 13 株、子宮癌組織 80 例を用いた。PTEN 遺伝子の異常の有無を RT-PCR-SSCP 法にてスクリーニングし、異常の認められた例では、全コーディング領域を Puc18 ヘサブクローニングしオートシーケンサーにより解析した。PTEN 遺伝子産物と相互作用する遺伝子の同定には酵母の Two Hybrid System を用いた。すなわち正常な PTEN 遺伝子の全コーディング領域を pDBLeu ヘサブクローニングし、導入した PTEN 遺伝子の発現を Western blot. にて確認後、HeLa 細胞の cDNA library を用いて相互作用する遺伝子の同定を行った。〔成績〕子宮頸癌細胞株 7 株中 1 株、子宮頸癌組織の 2.5%、子宮体癌細胞株 6 株中 3 株、子宮体癌組織の 50% に異常が認められた。異常の認められた領域はエクソン 5 が 46%、エクソン 8 が 25% を占め、フレームシフトにより不完全な PTEN 遺伝子産物をコードする異常が多かった。また PTEN 遺伝子産物と相互作用する遺伝子として、HeLa 細胞の cDNA library から 2 つの遺伝子を同定した。〔結論〕PTEN 遺伝子の異常が子宮癌において癌組織に特異的に認められた。異常の有無による臨床進行期、組織型、生存率に特に差は認めなかったが、特に子宮体癌において高頻度に異常が認められたことより、PTEN 遺伝子の異常がその発癌に関与していることが示唆され、さらに PTEN 遺伝子産物と相互作用する 2 つの遺伝子を同定した。

257 重複癌を伴う子宮内膜癌症例における家系内癌集積性と癌組織における MSH2 および MLH1 遺伝子蛋白の発現についての検討

九州がんセンター

丸山章子、宮本新吾、斎藤俊章、塚本直樹

〔目的〕子宮内膜癌は他臓器癌を重複する頻度が高く、その家系内癌集積性が高いことが報告されている。また DNA ミスマッチ修復遺伝子の異常を認める遺伝性非腺腫性大腸癌は子宮内膜癌を合併する頻度が高いことも知られている。本研究は他臓器癌を伴う子宮内膜癌症例における家系内癌集積性と、癌組織における MSH2, MLH1 遺伝子および p53 遺伝子蛋白の発現を他臓器癌を伴わない子宮内膜癌症例を対照として比較しその差異を明らかにする事を目的とした。〔方法〕正常子宮内膜 (N 群) 15 例、重複癌を伴わない子宮内膜癌 (S 群) 116 例、重複癌を伴う子宮内膜癌 (D 群) 30 例について、免疫組織染色にて MSH2, MLH1, p53 の組織内の蛋白発現を検討した。同時に S, D 群について 2 親等までの家系内の癌家族歴について調査した。〔成績〕1) S 群の 36%, D 群の 38% に癌家族歴を認め、その頻度は両群で差を認めなかったが、各群で認めた家系内癌種上位 3 種は S 群では胃癌、肝臓癌、肺癌、D 群では大腸癌、卵巣癌、乳癌と両群で異なっていた。2) N 群の組織内の蛋白発現陽性率は MSH2, MLH1:100%, p53:0% と全例に MSH2, MLH1 蛋白の発現を認めた。3) S, D 群における組織内蛋白発現陽性率は MSH2:S 群 63%, D 群 33%, MLH1:S 群 65%, D 群 43%, p53:S 群 56%, D 群 50% で、D 群で MSH2, MLH1 蛋白の有意な発現低下を認めた ($P<0.05$)。4) 家族歴陽性例における MSH2, MLH1 蛋白の発現陽性率は D 群においてさらに低下した。〔結論〕重複癌を伴う子宮内膜癌では家系内に大腸癌が多く、また癌組織における MSH2 および MLH1 蛋白の発現低下が認められ、これらの遺伝子異常が子宮内膜癌の発癌に関与している可能性が示唆された。

258 子宮癌における LKB1/STK11 遺伝子の解析

旭川医大

加藤育民、森崎篤、石谷敬之、山下剛、柳沼裕二、林博章、千石一雄、石川睦男

〔目的〕Peutz-Jeghers syndrome は、Familial hamartomatous polyposis syndroms の 1 種である。近年、Peutz-Jeghers syndrome の原因遺伝子部位 LKB1/STK11 がクローニングされた。Peutz-Jeghers syndrome の症状として、消化管の polyposis、ならびに口腔、手足における色素沈着を認める以外に、消化管、乳腺、精巣、卵巣等に悪性腫瘍を併発する。本症候群には、婦人科腫瘍の合併も見られることから子宮癌での LKB1/STK11 遺伝子の異常の有無を分子生物学的に検討した。〔方法〕子宮癌細胞株 13 株 (頸癌 7 株、体癌 6 株)、子宮癌組織 82 例 (頸癌 39 例、体癌 43 例) を用いた。癌、正常組織から常法により totalRNA を抽出し、cDNA を作製後、LKB1/STK11 遺伝子の全コーディング領域について異常の有無を 7 箇所に分けて primer を設計し、SSCP 法にてスクリーニングした。異常を認めた例については、コーディング領域を、オートシーケンサーを用いてシーケンスした。〔成績〕子宮頸癌 7 株中 1 株、子宮体癌 6 株中 0 株、子宮頸癌組織の 10.3%、子宮体癌組織の 11.6% に異常が認められ、同一患者より得られた正常組織では、全く異常は認められなかった。また、異常の認められた領域はシーケンスの結果、exon2, exon4 に多く認められた。組織型、進行期、予後については、症例数が少なく有意な相関は認められなかったが、異常を認めた症例の既往、家族歴に、甲状腺、乳腺、消化管、卵巣腫瘍の疾患が多く認められた。〔結論〕Peutz-Jeghers syndrome の原因遺伝子 (LKB1/STK11) の異常が、子宮癌の発生に関与している可能性が示唆された。