

**P1-166** 婦人科癌における glutathion-S-transferase および p53 遺伝子多型の解析

大阪医大

安田勝行, 植田政嗣, 神田宏治, 金村昌徳, 竹原幹雄, 二口光里, 山口裕之, 西山浩司, 寺井義人, 植木 實

【目的】 glutathion-S-transferase (GST) や p53 遺伝子型と発癌との関連性に着目し, 婦人科癌患者の germ line における GST isoform (GSTM1, GSTT1) および p53 codon 72 遺伝子多型を調査し, 臨床的背景と対比した。【方法】健常者 73, 卵巣癌 55, 子宮頸癌 49, 子宮体癌 92 例より同意を得て末梢血リンパ球を採取し DNA を抽出した。GST は multiplex-PCR で, p53 codon 72 は PCR-RFLP にて多型解析を行い, 前者は GSTM1 deletion (M1 null), GSTT1 deletion (T1 null), 後者は Arg/Arg (AA), Arg/Pro (AP), Pro/Pro (PP) に genotyping した。【成績】GST 多型頻度は, 卵巣癌では M1 null (53%), T1 null (57%), 頸癌では M1 null (44%), T1 null (55%), 体癌では M1 null (27%), T1 null (65%) で, 健常者の M1 null (41%), T1 null (53%) に比較して, 体癌患者において T1 null の比率が高い傾向にあった。p53 codon 72 は, 卵巣癌では AP+PP (65%), 頸癌では AP+PP (65%), 体癌では AP+PP (53%) で, 健常者の AP+PP (53%) に比較して, 各癌種とも有意差はなかった。一方, 卵巣癌について病理組織型別に比較したところ, 明細胞癌では M1 null (83%,  $P=0.045$ ), 粘液性癌では T1 null (80%), AP+PP (80%) であった。【結論】体癌では GSTT1 の欠失の比率が高く, 卵巣癌のうち明細胞癌については GSTM1 の欠失がリスク因子である可能性が示唆された。

**P1-167** 活性型 K-Ras を介する造腫瘍能獲得機構における Rac1 の関与

九州大学病院先進医療センター

一戸晶元, 加藤聖子, 須賀 新, 山吉麻子, 有馬隆博, 和氣徳夫

【目的】造腫瘍能や細胞老化誘導に低分子量 G 蛋白の Rac1 が関与することが報告されている。そこで活性型 K-Ras を形質導入した NIH3T3 細胞を用いて, この細胞の造腫瘍能や細胞老化に関与する Rac1 の役割を解析した。【方法】1) 活性型 K-Ras, dominant negative estrogen receptor (DNER) を単独にまたは共に発現する NIH3T3 細胞 (K12V 細胞, K12VDNER 細胞) を樹立した。2) NIH3T3 細胞 (K12V 細胞, K12VDNER 細胞) での細胞増殖能を Flow Cytometer, 造腫瘍能を軟寒天培地によるコロニー形成能, ER $\alpha$  の発現と機能をウエスタンブロット法とルシフェラーゼアッセイで解析した。3) p53, p21 蛋白の発現をウエスタンブロット法にて解析した。4) Rac1 の活性を Rac1 の標的モチーフをもつ蛋白との結合によって解析した。【成績】1) K12V 細胞は造腫瘍能を獲得しており ER $\alpha$  の発現と機能が亢進していた。2) K12VDNER 細胞では ER $\alpha$  の機能が著明に抑制され造腫瘍能が消失し細胞老化が誘導された。3) K12V 細胞では p53 活性が低下し, K12VDNER 細胞では p53 活性の上昇と p21 発現上昇がみられた。4) Rac1 活性は Mock 細胞に比べて K12V 細胞において増加し K12VDNER 細胞において低下していた。【結論】1) Ras を介する造腫瘍能獲得機構に ER の関与が示された。本過程には p53 機能抑制による p21 蛋白の発現低下が関与することが示された。2) 活性型 K-Ras による細胞増殖能や造腫瘍能獲得, DNER による細胞老化誘導に Rac1 が関与することが示された。

**P1-168** 卵巣類内膜腺癌と子宮体部類内膜腺癌における Osteopontin の発現大阪市立住吉市民病院<sup>1</sup>, 大阪市立総合医療センター<sup>2</sup>橋口裕紀<sup>1</sup>, 津田浩史<sup>2</sup>, 西村貞子<sup>2</sup>, 吉田 愛<sup>1</sup>, 福益 博<sup>1</sup>, 中村哲生<sup>1</sup>, 迫 久男<sup>1</sup>, 川村直樹<sup>2</sup>

【目的】類似した病理所見にもかかわらず, 子宮体部類内膜腺癌 (E-EM) は大部分が早期に発見され予後良好であるが, 卵巣類内膜腺癌 (E-OV) は進行した状態で発見され, 予後不良とされる。一方, Osteopontin (OPN) は重要な細胞接着因子の一つで, 腫瘍の発癌浸潤に関与する。今回, 両腫瘍間において, OPN の DNA, RNA および蛋白質レベルの解析を加え, MMP-2, Estrogen Receptor (ER) および p53 の発現との関連も検討した。【方法】対象は E-OV30 例, E-EM33 例。OPN, MMP-2, ER, p53 および Ki67 の免疫染色を施行し, OPN および MMP-2 は細胞質染色率で, ER および p53 は核染色性で判定し, Ki67 labeling index (Ki67 LI) を算出した。OPN は定量的 PCR 法にて RNA, DNA のレベルで半定量した。【成績】(1) E-OV と E-EM の比較; OPN, MMP-2 の発現率は 12.8%vs 10.4%, 2.2%vs 4.2% と差を認めなかった。ER 発現率は, 37.9%vs 78.8% と E-EM で高かった ( $p=0.0017$ )。Ki67 LI は 54.7%vs 36.3% と E-OV で高かった ( $p=0.0141$ )。p53 陽性率には差はなかった。(2) E-OV; OPN の mRNA 発現と蛋白発現 ( $r=0.810$ ;  $p<0.0001$ ) は相関していたが, OPN の DNA コピー数と mRNA 発現量は相関しなかった。(3) E-EM; OPN の mRNA 発現と蛋白発現 ( $r=0.631$ ;  $p=0.0004$ ) は相関していたが, OPN の DNA コピー数と発現量は相関しなかった。【結論】E-OV と E-EM では OPN 発現に差を認めなかった。