

C-5 肺非小細胞癌におけるp16^{INK4}およびRBタンパク質発現異常の意義

北海道大学・第1内科¹、同・第2外科²

○木下一郎¹、秋田弘俊¹、三品孝之¹、本村文宏¹、
広海弘光¹、秋江研志¹、加藤紘之²、川上義和¹

【目的】細胞周期を制御する重要な癌抑制遺伝子産物であるp16^{INK4}およびRBタンパク質発現異常の肺非小細胞癌における意義を明らかにするため本検討を行った。

【方法】手術で得られた114例の肺癌組織（扁平上皮癌34例、腺癌74例、大細胞癌6例）の凍結切片を材料として抗p16^{INK4}抗体、抗RB抗体を用いた免疫組織化学染色を行った。p16およびRBタンパク質の発現は-と+の2群に分類し-を異常と判定した。また臨床的各因子、p53タンパク質の異常およびKi67 indexとの関係を検討した。

【結果】(1) p16およびRBタンパク質の発現異常はそれぞれ30例(27%)および10例(9%)に認め、同時に2つの発現異常を有する例はなく有意な逆相関を示した(P=0.04)。(2) p16タンパク質の異常と組織型、臨床的因子との相関は認めなかったが、RBタンパク質の異常は腺癌においてpN因子(P=0.049)および重喫煙(P=0.02)と正の相関を示した。(3) p53とp16との異常に相関はなかったが、p53異常例にRBの異常が多い傾向が認められた(P=0.06)。(4) Ki67 indexとp53との間に強い正の相関が認められた(P<0.01)。Ki67 indexとp16およびRBとの間に有意な相関はなかったが、p53異常例ではP16-RB+/p16+RB-群がp16+RB+群に比較してKi67 indexが高値を示した(P<0.01)。

【結論】肺非小細胞癌では細胞周期を制御するp16:RB系の異常が比較的高率に認められ、p53とともに発癌、進展に関わる重要な因子と考えられた。

C-7 肺腺癌におけるTGF-β₁, TGF-β Type I ReceptorならびにTGF-β Type II Receptorの発現

帝京大学第1外科¹、国立療養所神奈川病院外科²

○高浪 巖¹、橋詰寿律²、菊地敬一²、山本達也¹、
小平 進¹

【目的】Transforming growth factor (TGF)-βはin vivoでは腫瘍増殖に関与していることが広く報告されている。TGF-βのシグナル伝達にはTGF-β Type I Receptor (TβR-I)とTGF-β Type II Receptor (TβR-II)が必要とされる。本研究では肺腺癌において免疫組織学的にTGF-β₁, TβR-I, TβR-IIの発現を検索し臨床像ならびに予後について比較検討した。

【対象および方法】外科的に切除した肺腺癌120例の組織標本において抗TGF-β₁, 抗TβR-I, TβR-II抗体を用い免疫組織染色を行った。

【結果および結論】TGF-β₁は66例(55%), TβR-Iは67例(56%), TβR-IIは76例(63%)に発現をみた。TGF-β₁, TβR-Iは主にcytoplasmに発現し、TβR-IIはstromaに発現した。TGF-β₁とTβR-Iの発現に関してはかなりの相関が認められたが、その両者とTβR-IIとの間には相関がなかった。TβR-II発現例は肺癌進行例に多く認められた。またTGF-β₁, TβR-II発現例は非発現例に比し予後が有意に悪かった。TGF-β₁, TβR-I, TβR-IIがすべて発現した症例では肺癌進行例に多く認められ予後が不良であった。

C-6 肺腺癌の家族内集積を認めた一家系の分子遺伝学的解析

長崎大学医学部第一外科

○田川 泰, 高橋孝郎, 辻 博治, 岡 忠之,
原 信介, 綾部公懿

【目的】近年、各種の癌多発家系の分子生物学的解析が進められてきたが、肺癌多発家系については極めて稀なため報告が殆どない。今回我々は3世代に渡って17人の同胞中、9人に肺癌の発生を見た家系の解析について報告する。【対象と方法】発症者9のうち当科で手術された4症例5腫瘍(再発1)を対象とした。パラフィン包埋組織よりDNA ploidyの測定、PCR-SSCPによる癌関連遺伝子(p53, K-ras, p16)のmutationの検討、第3染色体短腕上(3p)のマイクロサテライトマーカー(10種類)による解析を行った。【結果】5腫瘍はいずれも高分化腺癌であり、全例ともDNA diploidyを示した。p53 exon 5-8, p16 exon 1-2, k-ras exon 1-2にはgermlineおよびsomatic mutationを認めず。2例で3p21.3-23にLOHが認められたが、3p上で全例に共通の欠失領域は認められなかった。4症例中3例に検討した1個以上のlocusにおいてmicrosatellite instability(MI)が検出された。【結語】MIの頻度は非小細胞肺癌での報告よりも高頻度であり、この家系の肺癌発症にDNA修復系の異常が関与している可能性が示唆された。

C-8 ヒト肺癌細胞株に対する腫瘍壊死因子受容体遺伝子導入の研究

名古屋大学医学部第一内科

○小原央生, 長谷川好規, 片山 博, 今泉和良
下方 薫

【目的】ヒト肺癌細胞株に腫瘍壊死因子受容体(TNF-RI)遺伝子を導入することにより、腫瘍壊死因子(TNF-α)に対する感受性の変化について検討した。

【方法】TNF-RIのcDNAを、RSVプロモーターを有する発現ベクターPRC/RSVに組み込み、リポソーム法によりA549ヒト肺癌細胞株に遺伝子導入した。樹立された遺伝子導入細胞株におけるTNF-RI遺伝子発現は、Northern Blotting法ならびにFlow cytometry法により検討された。TNF-αに対する感受性の変化は、⁵¹Cr遊離試験による細胞障害活性を測定することにより検討した。

【結果と考察】TNF-RIを発現しているにもかかわらずTNF-α抵抗性の細胞株であるA549細胞株に対して、TNF-RI 遺伝子導入を行った結果、TNF-RIの高発現クローンと低発現クローンがそれぞれ得られた。高発現クローンではTNF-αに対する感受性が増加したが、低発現クローンではTNF-αに対する感受性の変化が認められなかった。以上のことより、TNF-RIを介する細胞障害のシグナル伝達は、細胞表面上における一定以上のTNF-RIの発現が必要であることが示唆された。