O-333 ヒト腎癌における染色体3pに存在する 新たな癌抑制遺伝子の検索

東北大学医学部・第1病理¹⁾、泌尿器科²⁾
折笠一彦^{1),2)}、折笠精一²⁾、堀井明¹⁾

[目的]ヒト腎癌では第3番染色体短腕の3ヵ所の領域で部分欠失が高頻度に認められ、癌抑制遺伝子の存在が示唆されてきた。そのうち3p25-p26からVHL遺伝子(von Hippel-Lindau病の原因遺伝子)が同定され、また家族性腎癌における染色体第3番と第8番との相互転座のbreakpointが存在する3p14.2からは最近FHIT遺伝子が同定された。この他にヒト腎癌では3p21に癌抑制遺伝子の存在が示唆されている。この部位で散発性腎癌の発生、進展に関与する新たな癌抑制遺伝子を同定を目的として、詳細な解析を行った。

[方法]散発性腎癌84例のsampleからDNAを抽出し microsatellite markerを用いて欠失領域を検索し、さらに14例の腫瘍細胞を用いてFISH(Fluorescence *in situ* hybridization)法にて解析した。

[結果]3p21にmapされているmarkerにおいて、34例(57.6%)にLOHが認められた。さらにこの領域のcosmid cloneを用いてFISH法を行ったところ、ある腫瘍においてhomozygous deletionが認められた。

[考察]この部位に腎癌の発生、進展に関与する新たな癌抑制遺伝子の存在が強く示唆され、現在共通欠失領域をcosmid contigを作成しさらに詳細な解析している。

O-335 腎細胞癌における予後の解析—PCNA、MIB-1の免疫組織学的検討およびFlow CytometryによるDNA ploidyの解析

東海大学泌尿器科¹⁾・東海大学病理診断科²⁾
恩田 一¹⁾・安田政実²⁾・長村義之²⁾・河村信夫¹⁾

【目的】腎細胞癌における予後推測の手段として、増殖マーカーであるPCNA、MIB-1の有用性を免疫組織化学的に解析し、Flow Cytometry (FCM) によるDNA ploidyとの相関性についても検討した。

【対象と方法】対象は、初発症例で根治的切除可能であった55例。術後5年の時点における再発の有無(5年以内の再発死亡例を含む)とTNM分類に基づいて以下の4群に分けた。A群: T1+T2、再発なし=28例、B群: T1+T2、再発あり=4例、C群: T3、再発なし=11例、D群: T3、再発あり=12例。方法は、各症例のホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、間接法により染色を行った。

FCMはSchutte-Vindel法により固定試料を解析した。個々の症例において、切片中の1000個の腫瘍細胞に占めるPCNA、MIB-1陽性細胞(核)の割合(Labeling index=LI)を算出した。

【結果】小腫瘍群における再発の有無(AとB)の比較では、再発群でMIB-1のLIが有意に高かった。大腫瘍群における再発の有無(CとD)の比較では、再発群でPCNAのLIが有意に高値を示した。再発の有無、すなわちA+C群とB+D群での比較では、PCNA、MIB-1、ともに再発群でLIが有意に高い結果となった。PCNAの発現とaneuploidの出現率は予後とも相関しており、特にD群は100%の一致を示したが、MIB-1ではploidy patternとの有意な相関を示さなかった。

O-334 Von Hippel-Lindau癌抑制遺伝子の細胞形態に与える影響

高知医科大学¹⁾ 米国立癌研究所²⁾
鎌田雅行¹⁾・山下元幸¹⁾・執印太郎¹⁾・Berton,Zber²⁾

VHL病は常染色体優性遺伝の腫瘍多発症候群で、腎癌を併発することで知られている。その責任遺伝子であるVHL遺伝子は腎癌において高率に異常を来すことから癌抑制遺伝子の1つと考えられている。我々は、腎細胞癌株を用いてVHL遺伝子の細胞形態に与える影響を調べた。VHL遺伝子異常のあるUMRC-6細胞とVHL遺伝子を導入したUMRC-6.4細胞との形態比較を抗細胞骨格抗体を用いて免疫組織化学的に行った。ファロイジンを用いたアクチン染色ではUMRC-6細胞は乱雑な配列を示すストレスファイバーの形成が強い。多角形の細胞が多く観察された。また、一部の細胞膜に強いアクチンの集積が見られ、仮足形成が見られたが、細胞膜での分布は弱く細胞の境界は不明瞭であった。UMRC-6.4細胞ではストレスファイバーの形成は弱く、円形に近い形態の細胞が多く観察された。アクチンは細胞膜に存在しており細胞境界はUMRC-6細胞より明瞭であった。また、細胞膜の波打ち現象も観察された。これらの結果からVHL遺伝子はアクチンの細胞内分布に影響を与え、細胞形態変化が起こるものと示唆された。

O-336 Involvement of HER-2 oncogene in renal cancer

香川医科大学
張 祥華、竹中生昌

[The Aim] To investigate involvement of HER-2 oncogene in the renal cell carcinoma(RCC).

[Patients & Methods] Formalin-fixed and paraffin-embedded tissue blocks from 70 patients (median age 59 years, range 39-83) with RCC were studied. Protein expression was detected by immunostaining (ABC method). Differential PCR was used to evaluate gene amplification following DNA extraction from the paraffin-embedded specimens where tumor tissue area was separated from the nonneoplastic tissues.

[Results] HER-2 protein expression was detected in 33 cases of the RCC(47.1%). Regarding staining of HER-2 protein, 3 different staining patterns were observed in these 33 RCC. They were cytoplasmic staining in 11, membranous staining in 13, and cytoplasmic & membranous staining in 9. On the other hand, detection rate of HER-2 gene amplification was only in line with protein expression of RCC showing membranous staining. Our data also revealed a close association of HER-2 gene aberrations with tumor stage.

[Conclusions] 1) HER-2 protein expression of RCC showing membranous staining may be accompanied by its gene amplification. 2) Detection of cytoplasmic staining of HER-2 may be not resulted from its gene amplification. 3) HER-2 gene aberrations may be involved in the progression of RCC.