

テロメアとその近傍の遺伝子解析が重要と思われた。

3. 乳癌治療の up-to-date と DNA 解析

(第二外科)

木村恒人

近年、わが国においても乳癌患者は増加の一途にあり、それに伴い乳癌治療は大幅な変化を遂げようとしている。

手術術式としては患者の QOL を優先する縮小手術が主流となり、さらに最近では乳房を温存する術式が一般にも行われるようになった。

術後の補助療法としては、化学療法では新たな制癌剤の開発と共に、様々な多剤併用の regimen が他癌と比較してはるかに高い奏効率をあげ、また内分泌療法も TAM, MPA などの hormone 剤の経口投与が確立された。

乳癌の治療における抗 estrogen 剤である TAM の投与は術後補助内分泌療法として広く行われており、特に閉経後の症例においては非常に有効な治療法である。欧米では、TAM の投与はできるだけ長期の方が成績が良いと報告されているが、estrogen の antagonist である TAM の投与は骨代謝に悪影響を与え、乳癌患者において骨粗鬆症を助長させることが懸念された。そこで過去 2 年間の乳癌 144 例について MD 法を用いて骨量を測定したところ、乳癌患者の骨量は一般女性より低い傾向を示すが、TAM の投与は骨代謝においては抗 estrogen 作用は示さず、逆に骨量維持の副次効果さえあることが示唆され、TAM の長期投与の裏付けが立証された。

さて教室における過去 13 年間の乳癌 700 例の検討によると、乳癌の予後を左右するのはリンパ節転移、腫瘍径、hormon receptor、脈管侵襲などであるが、さらに乳癌の生物学的特徴を考慮した新しい予後因子の検討が望まれた。

最近、乳癌においても DNA 解析が盛んに行われるようになったが、現在まで我々が FCM にて解析し得た結果では DNA index は 1.0 より 2.61 までで平均 1.35 ± 0.42 であり、aneuploidy 出現率は 62 例中 30 例で 48.4% を示した。%SPF は 0.60 より 27.10 までで平均 8.72 ± 7.42 であり、予後因子との相関を検討中である。

また、悪性腫瘍に対する治療の一つとして術前化学療法が close up されつつあるが、我々は、乳癌を対象として、5'-DFUR の術前投与が乳癌 cell cycle に及ぼす影響を FCM による DNA 解析を行い、併せて術前化学療法として有用かどうかについて検討した。その結果としては、5'-DFUR は DNA 合成期に作用し、cell

cycle を阻害し、その結果、S 期の蓄積をもたらすということが示唆され、乳癌における neo-adjuvant chemotherapy として有用と考えられた。

今後の乳癌診療において DNA 解析、癌遺伝子、癌抑制遺伝子などの分野からの研究が一層望まれる次第である。

4. 乳癌における癌遺伝子の増幅と悪性度との相関について

(第二外科)

藤井昭芳・木村恒人・

神尾孝子・加藤孝男・浜野恭一

乳癌においてみられる遺伝子変化のうち、今後研究や臨床応用で重要と考えられるものには、癌遺伝子の増幅並びに過剰発現と、染色体の部分欠失あるいは癌抑制遺伝子があると思われる。スライドに示したように、乳癌で増幅を示す癌遺伝子には *c-erb B-2*, *hst-1*, *Int-2*, *c-myc* などが知られており、過剰発現を認める癌遺伝子は、*c-erb B-2*, EGFR, *c-myc* などがある。また乳癌において部分欠失を示す対立遺伝子を含む染色体には 13 番染色体長腕 (13q), 11 番染色体短腕 (11p), 17 番染色体短腕 (17p) が知られている。13 番染色体長腕には癌抑制遺伝子と考えられている RB 遺伝子があり、RB 遺伝子の異常は最初網膜芽腫で同定されたが、RB 遺伝子には網膜芽腫だけではなく乳癌でも同様の異常が起きていることが報告されてきている。17 番染色体短腕においては p53 があり、これは大腸癌のみならず、肺癌、卵巣癌、乳癌など様々な癌の common tumor suppressor gene として発癌と癌の悪性化との関連が次第に明らかになってきている。

今回癌遺伝子のうち *c-erb B-2* の乳癌細胞内での増幅の程度を調べ、従来よりの悪性度の指標である病期、組織型、リンパ節転移の程度、ly 因子、v 因子、ホルモンリセプター、Bloom and Richardson による組織学的異型度と癌遺伝子の増幅の程度との相関について検討中なのでここに報告する。

[対象] 1988 年 3 月より当科で手術を受けた原発性乳癌症例のうち癌遺伝子を測定しえた 50 症例を対象とした。

[方法] ①乳癌組織より DNA の抽出、② Southern blotting、③ハイブリダイゼーション。

[結果] 図に典型例を示す。T は腫瘍組織で、P は対照の胎盤組織である。それぞれの乳癌組織の DNA は $10 \mu\text{g}$ ずつ使用している。インターナルコントロールとしてクローン 8 を使用した。2 本のバンドが認められ、50 例中 15 例の 30% に *c-erb B-2* の増幅が認められた。