

ラウンドにほぼ等しく、赤コロニーはギャップベクターの再結合またはPCRのエラーであることが確認された。これらの結果、スナネズミp53遺伝子を単離し、酵母を

用いたその機能的変異検出法が有効であることが証明された。今後、このアッセイ法を用いて発癌実験に応用していくことを検討している。

## 26. マウス線維肉腫のサイモシン $\beta$ 4の発現増強に伴う炎症依存性悪性化進展

○小林 徳栄, 柴田 敏之, 永易 裕樹,  
河野 峰, 中田 大地, 青山 哲也,  
有末 眞

(北海道医療大学歯学部口腔外科学第二講座)

【目的】我々は、癌細胞が炎症により悪性化進展することをマウス線維肉腫細胞を用いて、明らかにしてきた。今回、この悪性化進展機序を明らかにするために、悪性化進展に伴い発現増強する遺伝子の解析を行った。

【方法と結果】C57/BL6マウス線維肉腫細胞由来のQR癌細胞は、正常同系宿主での造腫瘍性・転移能の極端に低下している細胞であり単独で皮下移植及び尾静脈内移植しても腫瘍形成を起こさない。また、肺への転移も認められない。しかし、QR癌細胞は炎症の存在下で増殖能・転移能を獲得し悪性化進展を引き起こすことがこれまでに明らかとなっている。そこで、両者のQR癌細胞をdifferential display法を用いて、発現増強する遺伝子を検索した。その結果、サイモシン $\beta$ 4、カルサイクリン、ヴィメンチンの発現増強が観察された。特にこの3つの中でアクチン重合を調節するサイモシン $\beta$ 4の発現変化

がこの炎症によって悪性化した細胞株で著明であった。しかし、カルサイクリン、ヴィメンチンには、発現変化は見られなかった。そこで、サイモシン $\beta$ 4を悪性化の低いQR-32癌細胞にセンスを、最も悪性化の高いQRsP-41癌細胞にアンチセンスをトランスフェクションし動物実験を行ったところ、センストランスフェクタントでは肺への転移が増強し、アンチセンストランスフェクタントでは皮下増殖能および肺への転移が有意に減弱した。

【総括】サイモシン $\beta$ 4は、炎症により悪性化進展したQR癌細胞において発現増強する遺伝子であることが示された。また、サイモシン $\beta$ 4の発現増強が悪性化進展を起こすひとつの因子となると考えられた。今後は、in vitroにおいてサイモシン $\beta$ 4が癌細胞に対する影響を検討していく。

## 27. PI3-Kは口腔扁平上皮癌細胞の浸潤突起形成を制御している

○萩野 司, 奥村 一彦, 中村 公則,  
木下 隆二, 茂尾 公晴, 金澤 正昭

(北海道医療大学歯学部口腔外科学第一講座)

口腔扁平上皮癌細胞の初期浸潤過程を検討するために、基質分解・浸潤アッセイを用いた。この際に観察される浸潤突起の形成に、脂質キナーゼであるPI3-Kが関与していることを明らかにしたので報告した。

【方法と結果】ヒト舌扁平上皮癌細胞SASから得られた高浸潤性クローンSAS-H1を用いた。1)血清刺激によって局所の基質分解能が促進し、浸潤突起が観察されたが、PI3-K阻害剤であるwortmannin, LY294002の処理により、浸潤突起形成が抑制された。2)抗PI3-Kp85抗

体による蛍光免疫染色による観察では、未刺激時で細胞質にびまん性の局在を示すが、刺激時ではPI3-Kが浸潤突起に局在を示すようになった。3)血清刺激時のPI3-K活性を検討したところ、浸潤突起分画に高い活性を認めた。

【結論】初期浸潤過程で観察される癌細胞の浸潤突起の形成には、PI3-Kによる制御機構が示唆され、さらに、浸潤突起はPI3-Kをはじめとするシグナル分子にとって効率のよいmolecular frameworkを提供していることが推測された。