

氏 名	にしだ なおし 西田 直生志
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1469 号
学位授与の日付	平成 5 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	ヒト肝細胞癌の癌抑制遺伝子異常に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 佐々木正夫 教授 池永満生 教授 中尾一和

論 文 内 容 の 要 旨

近年、ヒト腫瘍において種々の遺伝子異常が報告されている。肝細胞癌（以下肝癌）においても、複数の遺伝子異常がその多段階発癌に重要である事が推察されるが、その詳細は不明である。本研究では、ヒト肝癌に関わっている癌抑制遺伝子異常を明らかにすると共に、主として p53 遺伝子変異の特徴をヒト肝癌において解析した。

1) ヘテロ接合性の消失

56 症例の肝癌組織、及び 42 症例の肝硬変再生結節において、肝癌で高頻度にヘテロ接合性の消失（以下 LOH）が報告されている 5 染色体（第 4, 第 11, 第 13, 第 16, 第 17 染色体）上の LOH を解析した。癌部では 13q, 16q, 17p に 40% 以上の LOH が認められたのに対し、4p, 11p の LOH は 22% 以下であった。一方、肝硬変再生結節には LOH は全く認められなかった。これらの 3 染色体の LOH はいずれも組織学的に未分化で、病期の進行した症例に多く認められ、又 LOH を示す染色体数は臨床的悪性度と良く相関した。以上より、これらの LOH は肝癌の進行した時期により多く認められる変化であり、又 LOH の蓄積が肝癌の進展に重要である可能性が示唆された。

2) 第 13 染色体の欠失と RB 遺伝子の異常

13q の LOH が RB 遺伝子の不活化に関連した変化であるか否かを調べるため、53 症例において 13q 上の 8 座位にて LOH を検討し共通欠失領域を求めるとともに RB 遺伝子の構造異常を解析した。この結果、共通欠失領域は RB 座位を含むこと、さらに RB 座位に LOH が認められる症例の内、その残存アリルに RB 遺伝子の構造異常が認められる症例を見いだした。以上より RB 遺伝子の不活化が、少なくとも一部のヒト肝癌において、その進展に関わっている可能性が示唆された。

3) 第 17 染色体の欠失と p53 遺伝子の異常

第 17 染色体の LOH が p53 遺伝子の不活化に関連した変化であるか否かを調べるため、53 症例において 17p 上の 7 座位、17q 上の 3 座位での共通欠失領域を求めると共に p53 遺伝子の変異を解析した。その結果、

共通欠失領域は p53座位と17p13.3からテロメアの領域の2箇所に認められた。又、53症例中16症例においては p53座位を含む LOH と p53遺伝子の変異が共に認められた。一方、p53遺伝子に上記の異常が認められず、17p13.3からテロメアの領域にのみ LOH が認められる症例が3症例存在した。以上より17p上に p53遺伝子以外にも癌抑制遺伝子の存在する可能性、又これら2つの遺伝子の変異が共に肝癌の進展に関与している可能性が示唆された。

4) p53遺伝子における変異の特徴

さらに p53遺伝子の変異を解析し、以下の特徴が認められた。

(1) ミスセンス変異9例の他に、ナンセンス変異4例、欠失2例、スプライシング変異2例と多様な変化が認められ、又ミスセンス変異は主として機能上重要と考えられている領域に認められた。(2) 塩基置換変異の解析では、G:CからT:Aへのトランスバージョンが47%と多数を占め、又これらの大部分の症例は非転写側の DNA 鎖のグアニンが変化していた。これは変異原物質が作用した場合に高頻度に認められる変異として知られており、ヒト肝癌においても変異原物質により p53遺伝子の変異が誘発されたと考えられる症例が高率に認められた。

3) 病期との関連を検討すると、一部の早期肝癌にも p53遺伝子の変異が認められ、病期の進行と共に頻度が増加する傾向が認められた、以上より p53遺伝子の変異は肝癌進展の多様な時期に生じ得る変化であることが示唆された。

以上、13q、16q、17p上の LOH の蓄積がヒト肝癌の多段階発癌の後期に重要である可能性、又ヒト肝癌における RB 遺伝子、p53遺伝子の変異及びその特徴を明らかにした。

論文審査の結果の要旨

肝癌発症、進展機構の解明の一端としてヒト肝癌及び肝硬変組織でのヘテロ接合性の消失 (LOH) を検討し、更に RB 遺伝子、p53遺伝子の異常を解析した。肝硬変組織では LOH は認められなかったが、肝癌組織では13q、16q、17pに高率に LOH が認められた。また LOH を示す染色体数は腫瘍の悪性度と良く相関し、LOH の蓄積が肝癌進展に重要と考えられた。更に13qの共通欠失領域と RB 遺伝子の構造異常の解析より、一部の肝癌進展には RB 遺伝子の不活化が関与していることが示唆された。一方、17pの共通欠失領域と p53遺伝子の変異の解析からは、p53と17p上の新たな癌抑制遺伝子が共に肝癌進展に関与している可能性が示唆された。また、p53の変異は肝癌進展の多様な時期に生じ得る可能性が示され、その変異は変異原物質により誘発されたと考えられた。

以上の研究はヒト肝癌における癌抑制遺伝子の意義の解明に貢献し、肝癌の成因と進展機構の解明に寄与する所が多い。従って、本論文は博士(医学)の学位論文として価値のあるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成5年2月10日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。