

氏名	まつ 松 むら 村 やす 康 ひろ 洋
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 1893 号
学位授与の日付	平成 9 年 3 月 24 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	Mutations in p53 gene and their clinical implication in epithelial skin cancer (上皮性皮膚腫瘍における p53 遺伝子変異とその臨床的意義に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 池永満生 教授 高橋正治 教授 今村貞夫

### 論 文 内 容 の 要 旨

p53 蛋白はヒト正常細胞の遺伝情報保持機構において中核的な役割を果たしている。DNA が損傷を受けた際に、p53 蛋白は細胞周期を一時的に停止させて修復を促進したり、DNA 損傷が蓄積した細胞をアポトーシスにより除いたりすることによって突然変異やがん化を防いでいる。ヒト各臓器の悪性腫瘍において約半数に p53 がん抑制遺伝子の変異が報告されており、有棘細胞癌 (SCC) や基底細胞上皮腫 (BCE) といった上皮性皮膚腫瘍に関しても同様に p53 遺伝子の変異が報告されている。本研究は皮膚腫瘍における p53 遺伝子突然変異の臨床的意義と、その原因としての紫外線の役割を明らかにすることを目的とする。

まず、日光露光部に皮膚腫瘍が多発する色素性乾皮症 (XP) 患者に発生した SCC および BCE の p53 遺伝子変異を解析し、腫瘍の臨床的な特徴や悪性度と対比させることによってその臨床的意義について検討した。XP 患者 10 名 (A, C, D, F 群および variant) に生じた SCC 23 例, BCE 5 例の計 28 例の上皮性皮膚腫瘍を対象とし、PCR-SSCP 法にて p53 遺伝子の突然変異の有無を検索して直接塩基配列決定法でその変異を同定した。その結果、SCC 23 例中 9 例 (39.1%), BCE 5 例中 2 例 (40.0%) において、合計 14 箇所の p53 遺伝子突然変異が検出された。SCC が多発した 6 名の XP 患者について p53 遺伝子変異の有無と切除標本の最大径および組織学的悪性度 (Lever の分類, グレード 1 から 4 の 4 段階で数字が増えるほど分化度が低く臨床的悪性度が高い) の関係について各個別に解析した結果、p53 遺伝子に変異がみられたものほど切除時の直径が大きく、同時に組織学的悪性度が高い傾向が示された。これら 18 例の SCC 全体で同様の解析を行うと、グレード 1 の SCC 11 例中 3 例 (27.3%) に p53 遺伝子変異が検出されたのに対し、グレード 2 以上の SCC 7 例中 6 例 (85.7%) に変異が検出され ( $p < 0.05$ ), 悪性度の高い腫瘍では高頻度に p53 遺伝子変異が見られた。また、直径 8 mm 以下の SCC では 10 例中 2 例 (20.0%) に p53 遺伝子変異が検出されたのに対し、直径 8 mm を超える SCC では 8 例中 7 例 (87.5%)

に変異が検出された ( $p < 0.025$ )。これらの結果より、p53 遺伝子に変異が生じた場合、すでにある程度進行しているがん化を促進するか、あるいはがん化してからの腫瘍細胞の増殖能が高く、かつ組織学的にも悪性度の高い SCC を誘発することが示唆された。

上皮性皮膚腫瘍は日光露光部に多く発生することからその発がん過程における紫外線の関与が以前より指摘されてきたが、有色人種である日本人の場合においては約10%の皮膚腫瘍が体幹、大腿部、腋窩など通常日光曝露を受けない部位に生じることが知られている。そこで、XP ではない日本人の非露光部に生じた上皮性皮膚腫瘍も紫外線誘発性なのかどうかを調べるため、BCE 32例を発生部位により2群に分け、上記と同様に PCR-SSCP 法で p53 遺伝子の突然変異を検索し直接塩基配列決定法でその変異を同定した。露光部に発生した BCE 16例中6例 (37.5%) に変異があり、C→T が5例 (83.3%)、うちジピリミジン部位での変異が4例 (80.0%) で紫外線の強い関与が示された。一方、非露光部の BCE では16例中7例 (43.8%) に生じた8箇所の変異のうち、C→T は2例 (25.0%、いずれもジピリミジン部位) のみで、残り6例 (75.0%) は transversion であった。後者の変異はベンツピレンや窒素酸化物などの環境変異物質により引き起こされることが報告されており、上皮性皮膚腫瘍の発がん過程における紫外線以外の変異原の存在を示唆する結果になった。

以上のことから、上皮性皮膚腫瘍における p53 遺伝子変異の検索は、臨床の場で治療方針決定の重要な指標となる悪性度評価の際に、従来の病理組織学的手法に加えて有用な情報を提供すると共に、解析データの蓄積によって発がんに関わる環境変異原の特定に寄与し、発がんの予防的措置につながるものと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

p53 癌抑制遺伝子の変異は上皮性皮膚腫瘍の約半数において報告されているが、その臨床像に与える影響や遺伝子変異を引き起こす様々な環境変異原に関する研究はほとんどなされていなかった。まず日光露光部に皮膚腫瘍が多発する色素性乾皮症患者に生じた有棘細胞癌における p53 遺伝子変異を解析し、その臨床像と比較検討したところ、組織学的に未分化で悪性度の高い腫瘍 (グレード2以上) および同一患者の中でも大きな腫瘍 (直径8 mm 以上) では組織学的に分化度の高い腫瘍 (グレード1) および小さな腫瘍 (直径8 mm 以下) と比較して有意に p53 遺伝子変異の頻度が高かった。次に日本人の露光部および非露光部に生じた基底細胞上皮腫における p53 遺伝子変異を解析したところ、前者ではそのほとんどが紫外線誘発性と考えられる塩基変異であったのに対し、後者では紫外線誘発性と考えられる塩基変異は約25%でありこれら以外の腫瘍ではベンツピレンや窒素酸化物など他の環境変異原の強い関与を示唆する結果となった。

以上の研究は上皮性皮膚腫瘍の発癌過程の解明に貢献し、その治療方針決定の重要な指標となる悪性度評価に新たな手段を与えるものと考えられる。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成9年2月19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。