



Title	Genetic Mechanisms in Esophageal Carcinogenesis : Frequent Deletion of 3p and 17p in Premalignant Lesions
Author(s)	島田, 守
Citation	大阪大学, 1997, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/40050">https://hdl.handle.net/11094/40050</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	しま だ まもる 島 田 守
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 3 0 5 1 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 9 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学研究科外科系専攻
学 位 論 文 名	Genetic Mechanisms in Esophageal Carcinogenesis : Frequent Deletion of 3p and 17p in Premalignant Lesions (ヒト食道癌の発癌機構 : 前癌病変における 3p, 17p の高頻度の染色体欠失)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 門田 守人  (副査) 教 授 中村 祐輔    教 授 青笹 克之

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

食道扁平上皮癌について Allelotype study (各染色体における染色体欠失の頻度を調べたもの) がおこなわれ, 3p, 3q, 5q, 9p, 9q, 10p, 13q, 17p, 17q, 18q, 19q 及び 21q における高頻度の染色体欠失 (LOH ; Loss of heterozygosity : ヘテロ接合性の消失) が認められている。これらの染色体には食道扁平上皮癌の発癌, 進展に関与する癌抑制遺伝子の存在が示唆される。また, 早期食道扁平上皮癌においては 3p, 9p, 9q, 17p の LOH が高頻度に起こっている。そして, 3p, 9p, 9q, 13q, 17p の LOH は食道以外の種々の臓器に発生する扁平上皮癌においても認められており扁平上皮癌に共通する癌抑制遺伝子の存在が疑われる。そこで, これらの LOH を指標として認められる遺伝子変化が食道扁平上皮癌の発生・進展のどの段階において関与しているかを調べるために基底膜細胞過形成や前癌病変と考えられている異型上皮そして癌組織について検討した。

#### 【方法】

- 1) 当科にて外科的切除を行った進行食道癌32症例を対象とした。対象とした病変は, 基底膜細胞過形成 4 病変, 軽度異型上皮19病変, 中等度異型上皮10病変, 高度異型上皮 8 病変, 主病巣に連続した上皮内癌部分が31病変, 浸潤癌部分が34病変である。尚, 高度異型上皮の 2 病変は上皮内癌部分と連続していたが, それ以外の異型上皮及び基底膜過形成は, 他の病変とは非連続であった。
- 2) 異型上皮の診断はしばしば問題になるものであり, 我々は特に正確なる病理診断を得るためにパラフィン標本を使用した。まず病変部および正常食道組織を顕微鏡下に切り出し (Microdissection 法), DNA を抽出した。
- 3) これらの DNA を対象としてマイクロサテライト領域を PCR (polymerase chain reaction) 法にて増幅し, 6 %変性ポリアクリルアミドゲルで電気泳動しオートラジオグラフィにより LOH の有無を検討した。正常組織の DNA において, 2 本の相同染色体に対応するバンドが識別できる場合をヘテロ接合体, できない場合をホモ接合体と判断した。ヘテロ接合体の内, 腫瘍組織で片方の相同染色体に由来するバンドが50%以上減弱しているものを LOH と判定した。また, 腫瘍組織において正常組織にない泳動バンドが出現する場合を replication error (RER) と判定した。

#### 【成績】

- 1) 異型上皮において 3p の LOH が43%, 17p の LOH が54%と高頻度に認められた。また 3p, 17p の LOH は主病巣

に連続した上皮内癌部分および浸潤癌部分でも高頻度に認められた。それに対して、9p, 9q の LOH は異型上皮では頻度が低い、主病巣に連続した上皮内癌部分や浸潤癌部分では高頻度に認められた。尚、13q の LOH は浸潤癌部分においてのみ46%と高頻度に認めた。

- 2) 異型上皮を食道癌取り扱い規約に準じて軽度、中等度、高度に分類し検討した。軽度異型上皮の段階より3p の LOH は40%、17p の LOH は43%と高頻度に認めた。また9p, 9q の LOH は高度異型上皮においてのみ高頻度に認められた。以上の結果から異型上皮と癌部における LOH を比較することにより、3p, 17p に存在する癌抑制遺伝子の不活性化が異型上皮形成の初期に関与し、9p, 9q に存在する癌抑制遺伝子の不活性化は異型上皮の悪性化あるいは癌化に重要であることが示唆された。また13q に存在する癌抑制遺伝子の不活性化は癌の進展に関与していると考えられた。
- 3) LOH を検索した全病変の内、軽度異型上皮の1病変においてのみ、5カ所のマイクロサテライトマーカーの内4カ所において RER を認めた。異型上皮の併存する食道癌の発生においても、多発病変ということから mismatch repair genes の異常の関与も考えられたが、以上の結果よりその関与はないことが示唆された。

#### 【総括】

本研究により、異型上皮は clonal な細胞増殖であると考えられた。そして、3p に存在する癌抑制遺伝子、及び p53 遺伝子の不活性化が異型上皮発生の初期に関与し、9p, 9q に存在する癌抑制遺伝子の不活性化は異型上皮の悪性化あるいは癌化に関与していると示唆された。更に、食道癌及びその周囲に存在する dysplasia の発生には mismatch repair genes の異常の関与はないと考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、食道扁平上皮癌及びその前癌病変と考えられている異型上皮における遺伝子変化を染色体欠失を指標として解析したものである。異型上皮において3p の LOH が43%、17p の LOH が54%と高頻度に認められた。そして、異型上皮を食道癌取り扱い規約に準じて軽度、中等度、高度に分類すると軽度異型上皮の段階より3p の LOH は40%、17p の LOH は43%と高頻度に認めた。また3p, 17p の LOH は上皮内癌部分および浸潤癌部分でも高頻度に認められた。それに対して9p, 9q の LOH は異型上皮では頻度が低い、上皮内癌部分や浸潤癌部分では高頻度に認められた。以上のことより、3p に存在すると考えられる癌抑制遺伝子、及び p53 遺伝子の不活性化が Dysplasia 発生の初期に関与し、9p, 9q に存在すると考えられる癌抑制遺伝子の不活性化は dysplasia の悪性化あるいは癌化に関連していると示唆された。また、検索した全病変の内、軽度異型上皮の1病変しか Replication Error は認められず、食道癌及びその周囲に存在する dysplasia の発生には mismatch repair genes の異常の関与はないと考えられた。本研究は、食道扁平上皮癌の前癌病変と考えられている異型上皮における遺伝子変化を染色体欠失を指標として解明したものであり、学位に値すると考える。