



Title	ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE P1 AND N-ACETYLTRANSFERASE 2 AND SUSCEPTIBILITY TO SQUAMOUS-CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS
Author(s)	森田, 俊治
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41129
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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	もり 森 たい 田 しゅん 俊 じ 治
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 4 2 2 0 号
学位授与年月日	平成 10 年 12 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS OF GLUTATHIONE S-TRANSFERASE P1 AND N-ACETYLTRANSFERASE 2 AND SUSCEPTIBILITY TO SQUAMOUS-CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS (グルタチオン S-トランスフェラーゼ P1 及び N-アセチルトランスフェラーゼ 2 の遺伝的多型と食道扁平上皮癌発癌感受性の相関)
論文審査委員	(主査) 教授 門田 守人 (副査) 教授 野村 文成 教授 谷口 直之

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】 食道扁平上皮癌は最も予後の悪い疾患の一つであり、予後の改善のためには早期発見や発癌予防が重要である。近年、分子生物学の進歩により発癌に影響する様々な遺伝的因子が明らかになってきたが、薬物代謝酵素の遺伝的多型もその一つであり、肺癌など幾つかの癌において発癌感受性に相関することが報告されている。多くの発癌物質はそれ自身発癌活性を有さない前発癌物質であり、チトクローム P450等の phase I 酵素による代謝を受けて初めて活性化された発癌物質となる。また活性化された発癌物質の解毒に関わる phase II 酵素にはグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) や N-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) 等が属する。我々はグルタチオン S-トランスフェラーゼ P1 遺伝子 (*GSTP1*) 及び N-アセチルトランスフェラーゼ 2 遺伝子 (*NAT2*) の遺伝的多型が食道扁平上皮癌発癌の高危険群のスクリーニングに有用であるかどうかを検討した。

【方法】 対象は組織学的に扁平上皮癌と診断された食道癌66例及び健常人164例である。白血球あるいは食道正常組織よりゲノム DNA を抽出し、PCR-restriction fragment length polymorphism 法により *GSTP1* 及び *NAT2* の遺伝子型を分類した。*GSTP1* は優位型 allele を A, 変異型 allele を G とし、遺伝子型を AA, AG, GG に分類した。*NAT2* は日本人に認める三つの allele (Wt, M2 及び M3) を調べ、Wt/Wt を rapid acetylator, Wt/M2, Wt/M3 を intermediate acetylator, M2/M2, M2/M3, M3/M3 を slow acetylator として分類した。

【成績】 食道癌群と健常人群は、年齢、性、喫煙習慣及び飲酒習慣などの背景因子に差を認めたため、多変量解析により遺伝子分布の頻度の差を比較検討した。ロジスティック回帰分析の結果、*GSTP1* 及び *NAT2* の遺伝子多型は独立した食道癌の危険因子であると考えられた。*GSTP1* の AA, AG, GG の分布は、食道癌群でそれぞれ61例 (92.4%), 5例 (7.6%), 0例 (0%) であり、健常人群ではそれぞれ113例 (68.9%), 48例 (29.3%), 3例 (1.8%) であった。*GSTP1* の遺伝子型を AA と G allele を有する群 (AG 及び GG) の二群で比較すると、食道癌群は健常人群に比べ AA が有意に多かった (オッズ比 8.0, $p=0.0013$)。 *NAT2* の rapid acetylator, intermediate acetylator, slow acetylator の分布は、食道癌群でそれぞれ31例 (47.0%), 25例 (37.9%), 10例 (15.2%) であり、健常人群ではそれぞれ94例 (57.3%), 53例 (32.3%), 17例 (10.4%) であった。slow acetylator を rapid acetylator 及び intermediate acetylator と

比較すると、食道癌群では有意に slow acetylator が多かった (オッズ比4.2, $p=0.032$)。また slow acetylator と intermediate acetylator を合わせて rapid acetylator と比較した場合も、食道癌群では有意に slow acetylator 及び intermediate acetylator が多かった (オッズ比2.9, $p=0.015$)。GSTP1 と NAT2 の遺伝子型を組み合わせると、最も食道発癌感受性の高いと考えられる GSTP1 の AA かつ NAT2 の slow acetylator は最も食道発癌感受性の低いと考えられる GSTP1 の AG 及び GG かつ NAT2 の rapid acetylator に比べ、約54倍もの高いオッズ比を認めた ($p=0.0052$)。

【総括】 GSTP1 及び NAT2 の遺伝子多型は食道扁平上皮癌の発癌感受性と相関を認め、食道癌の発癌高危険群のスクリーニングに有用なバイオマーカーであると考えられた。

論文審査の結果の要旨

食道扁平上皮癌は最も予後の悪い疾患の一つであり、予後の改善のためには早期発見や発癌予防が重要である。近年、分子生物学の進歩により発癌に影響する様々な遺伝的因子が明らかになってきたが、その一つに薬物代謝酵素の遺伝的多型があげられる。本研究は中でもグルタチオンS-トランスフェラーゼP1遺伝子(GSTP1)及びN-アセチルトランスフェラーゼ2遺伝子(NAT2)の遺伝的多型に注目し、食道扁平上皮癌発癌の高危険群のスクリーニングに有用であるかどうかを検討したものである。GSTP1及びNAT2の遺伝的多型は食道扁平上皮癌の発癌感受性と相関を認め、GSTP1の遺伝子型がAAのものやNAT2の遺伝子型がslowあるいはintermediate acetylatorのものは食道癌の発癌高危険群であることを明らかにした。

以上、GSTP1及びNAT2の遺伝的多型が食道癌の発癌高危険群のスクリーニングに有用なバイオマーカーであることを明らかにした研究であり、学位の授与に値すると思われる。