The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	MOLECULAR CHARACTERISTICS OF POORLY DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA AND SIGNET RING CELL CARCINOMA OF COLORECTUM
Author(s)	川端, 雄一
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42911
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 16 】

氏　　名	川　端　雄　一（かわ　ばた　ゆう　いち）
博士の専攻分野の名称	博　　士（医　　学）
学 位 記 番 号	第　14809　号
学位授与年月日	平成11年5月6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	MOLECULAR CHARACTERISTICS OF POORLY DIFFERENTIATED ADENOCACRCINOMA AND SIGNET RING CELL CARCINOMA OF COLORECTUM （大腸低分化腺癌および印環細胞癌の分子生物学的特徴）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　門田　守人 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

［目的］

大腸癌は、他の消化器癌に比し比較的予後良好な癌の一つである。その中で組織型別にみると、低分化腺癌、印環細胞癌は全大腸癌の5％弱と頻度的には少ないが、極めて悪性度が高く予後不良である。そこで、本研究では、大腸低分化腺癌および印環細胞癌の分子生物学的特徴を明らかにする目的で、大腸発癌における関与が明らかにされている種々の遺伝子異常を解析し、分化型腺癌との比較検討を行った。

［方法と結果］

進行大腸癌の手術症例から、大腸癌の家族歴を有さない高・中分化腺癌46例、低分化腺癌45例、および印環細胞癌9例を抽出し解析を行った。

ホルマリン固定パラフィン包埋標本の薄切切片より、顕微鏡下に正常部と癌部の組織を切り出し、DNAを抽出した。(1)抽出したDNAより、K-ras遺伝子の変異（codon12、13）をPCR-RFLPにて解析した。その結果、K-ras遺伝子変異の頻度は、低分化腺癌で22％、印環細胞癌で11％であり、高・中分化腺癌の48％に比し低い傾向にあった。(2) p53遺伝子変異については、抗ヒトp53ポリクローナル抗体CM1を用いた免疫染色にて解析した。癌細胞の核がびまん性に染色されるものを陽性と判定したが、陽性率は低分化腺癌で42％、印環細胞癌で29％であり、高・中分化腺癌の60％と有意な差は認められなかった。(3) DNA複製系異常の指標となるmicrosatellite instabilityについて6個のmicrosatellite markerで解析を行った。2ケ所以上のマーカーでinstabilityが認められた場合をDNA複製エラー（RER）陽性と判定したところ、RERの頻度は、低分化腺癌で36％、印環細胞癌で30％であり、高・中分化腺癌の4％に比し、有意に高い結果であった。(4)低分化腺癌、印環細胞癌ともにRERが高率に認められていることから、現在その標的遺伝子の候補と考えられているTGF-βR-II遺伝子の変異について検討した。TGF-βR-II遺伝子については蛋白コード領域中のA_{10}反復配列領域、BAX遺伝子については同じくG_8反復配列領域の変異をPCR法にて解析した。その結果、低分化腺癌において、RER陰性症例には変異は1例も認められず、RER陽性16例中、TGF-βR-II遺伝子変異が11例（69％）、BAX遺伝子変異が4例（29％）に認められた。印環細胞癌においてはこれらの遺伝子変

異は１例も認められなかった。(5)低分化腺癌と印環細胞癌におけるRERと性別、年齢、腫瘍発生部位の左右差、進展型、浸潤型などの臨床病理学的因子との関連について検討した。その結果、低分化腺癌、印環細胞癌ともにRER陽性と右側結腸癌との有意の相関が認められたが、それ以外の因子については有意差は認められなかった。

[考察]

大腸の低分化腺癌、印環細胞癌では、分化型腺癌に比し、RERが高率であり、それに対し、K-ras、p53遺伝子の異常は低い傾向にあった。また、臨床病理学的因子との関連においてもRER陽性例は右側結腸に有意に多く認められた。以上のことから、大腸の低分化腺癌、印環細胞癌は、遺伝性非ポリポーシス性大腸癌(HNPCC)と同様の分子生物学的特徴を有していることが明らかとなり、少なくともその一部にはDNA複製系の異常と関連した発癌機構によるものが存在すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

一般的に大腸癌は他の消化器癌に比べ予後良好である。しかし、低分化腺癌や印環細胞癌は頻度は少ない（全大腸癌の５％にも満たない）ものの、悪性度が高く予後不良である。そこで、本研究では両者の分子生物学的特徴を分化型腺癌との比較において検討した。

大腸癌手術症例を対象とし、ホルマリン固定パラフィン包埋標本よりmicrodissection法にてDNAを抽出し、k-ras、RERなどのDNA解析を行うと共に、p53遺伝子異常については免疫組織学的検索を行った。その結果、低分化腺癌では分化型腺癌と比べ、k-ras遺伝子変異は有意に低率であり、p53遺伝子異常については有意差は認めないものの低い傾向にあった。またDNA複製系異常の指標となるmicrosatellite instability（MSI）については有意に高率であった。印環細胞癌については検討した症例数が少なく有意差は認めなかったが、低分化腺癌と同様の傾向であった。さらに、DNA複製系異常の標的遺伝子の候補として考えられているTGF β Receptor type II遺伝子とBAX遺伝子についてはMSI陽性の低分化腺癌においてのみ変異を認め、印環細胞癌、分化型腺癌では異常を認めなかった。

この研究によって、大腸低分化腺癌においては、一部に分化型腺癌と異なった遺伝子異常を背景に有していることが明らかとなり、本研究は学位に値する業績と考える。