



Title	P53, K-RAS, β -CATENIN, C-KIT and BAK MUTATIONS IN CHINESE AND JAPANESE LUNG CANCER
Author(s)	邢, 碩
Citation	大阪大学, 2005, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45495
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">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

氏 名	刑 碩
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 9 3 1 0 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 17 年 3 月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科生体統合医学専攻
学 位 論 文 名	<i>P53, K-RAS, β-CATENIN, C-KIT</i> and <i>BAK</i> MUTATIONS IN CHINESE AND JAPANESE LUNG CANCER (中国人と日本人の肺癌における <i>P53</i> 、 <i>K-ras</i> 、 <i>β-catenin</i> 、 <i>c-kit</i> および <i>bak</i> 遺伝子の突然変異)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 中村 仁信 (副査) 教 授 野村 大成 教 授 青笹 克之

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

Lung cancer has been the leading cause of cancer death in the world with over one million deaths every year. It has been rising recently in Japan and China. The high risk of lung cancer can be associated with smoking tobacco and air pollutants, and molecular studies are providing evidence for the inactivation of tumor suppressor genes and the activation of oncogenes in the process of lung carcinogenesis and for the efficacy of radiotherapy. In this study, we examined whether any distinctive differences in genetic alterations of *p53*, *K-ras*, *β -catenin*, *c-kit* and *bak* genes could be detected between Chinese and Japanese lung cancer patients.

〔方 法〕

Seventeen Chinese (10 males and 7 females, Beijing) and 24 Japanese (15 males and 9 females, Osaka) lung cancer cases were used for this study. Paraffin sections of surgically resected lung cancer tissues were used for histological diagnosis and DNA extraction. DNA amplification in *p53* exon 4-8, *K-ras* exon 1 and 2, *β -catenin* exon 3, *c-kit* exon 11 and 17 and *bak* exon 3, 4 and 6 by polymerase chain reaction (PCR) and non-radioactive single strand conformation polymorphism (SSCP) analysis followed by direct sequencing were carried out to detect mutations.

Statistical analysis was carried out by the SPSS statistical system.

〔結 果〕

1. Sixteen single-nucleotide substitution mutations of *p53* gene were detected in 11 of 17 Chinese cases (64.7%), while 11 mutations were detected in 8 of 24 Japanese cases (33.3%) ($p < 0.05$). Fourteen of the 16 mutations found in the Chinese cases were transitions at exon 4, 5 and intron 4. In the Japanese cases, of the total of 11 mutations, 5 were transitions, 5 were transversions and one was deletion.

2. No *K-ras* mutation was found in Chinese cases and Japanese cases.
3. Six β -*catenin* mutations were found in six Chinese cases (35.3%), while 4 were found in 3 Japanese cases (12.5%). All of detected mutations were transition mutations. Five of 6 mutations in Chinese cases occurred at codon 53, but all 4 mutations in Japanese cases occurred at different codons.
4. Seven *c-kit* mutations were detected in 5 Chinese cases (29.4%), while no mutation was found in Japanese cases ($p < 0.05$). Five of 7 mutations occurred at codon 557, 558 and 825 in Chinese cases.
5. The *bak* mutations were found at exon 4 in 2 of 17 Chinese cases (11.8%) and at exon 3 in 2 of 24 Japanese cases (8.3%).

〔総括〕

1. There were apparent differences in frequency and/or mutational types of *p53*, β -*catenin* and *c-kit* genes between Chinese and Japanese cases. These differences might be attributed to factors such as lifestyles and racial and/or environmental factors and suggesting differential sensitivity of cancer tissues to radiotherapy.
2. We found specific mutational sites in *c-kit* and β -*catenin* genes, which might be indicated an important role in the process of Chinese lung cancer.
3. For the first time, we reported on *bak* mutation in lung cancer, suggesting a potential role of *bak* mutations in lung carcinogenesis in humans.

論文審査の結果の要旨

中国人 17 例、日本人 24 例の肺癌症例について放射線感受性に関与すると考えられる *p53*、*K-ras*、*c-kit*、*bak* 遺伝子および β -*catenin* の変異を PCR-SSCP、直接シーケンス法により解析した。

p53 遺伝子変異の頻度は、日本人 (8/24 ; 33.3%) に比べて中国人症例 (11/17 ; 64.7%) に有意に多く見られた ($p < 0.05$)。中国人の 16 個の遺伝子変異のうち 14 個は transition 変異で、87.5% は exon 4、5、intron 4 に限局していた。日本人の 11 個の変異は、transition 5 個、transversion 5 個、欠失 1 個で一様に分布していた。 β -*catenin* 遺伝子の変異は中国人 6 例 (35.3%) に見られ、5 例が codon 53 の変異であった。一方、 β -*catenin* 変異を持つ日本人症例は 3 例 (12.5%) で 4 個の変異が見られた。*c-kit* 遺伝子の変異は、中国人 5 例 (29.4%) に 7 個の変異が見られたが、日本人には見られなかった ($p < 0.05$)。ヒト肺癌の *bak* 遺伝子変異の報告は、我々のこの報告が初めてで、中国人 2 例 (11.8%)、日本人 2 例 (8.3%) に見られた。

以上のデータより、中国人と日本人の肺癌における *p53*、 β -*catenin*、および *c-kit* 遺伝子変異頻度や変異タイプに有意の差が見られた。これらの差異が喫煙や人種等の環境因子を含んだ生活様式を反映しているものと思われる。また、*c-kit* と β -*catenin* 遺伝子に特異的変異 site があることが判明した。

以上は、肺癌の発生原因および放射線治療感受性を分子レベルで究明していく上で有意義であり、学位の授与に値すると思う。