Osaka University Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | Clinical value of alterations in p73 gene, related to p53 at 1p36, in human hepatocellular carcinoma |
| Author(s) | 青木, 太郎 |
| Citation | 大阪大学, 2004, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/45975 |
| 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。 |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

氏　　名　青木太郎（あおきたろう）

博士の専攻分野の名称　博　士（医　学）

学位記番号　第　19048　号

学位授与年月日　平成16年10月21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　Clinical value of alterations in *p73* gene, related to *p53* at 1p36, in human hepatocellular carcinoma
**（肝細胞癌症例における、1p36領域に位置するp53遺伝子類似のp73遺伝子異常の臨床的意義）**

論文審査委員　（主査）
教　授　門田　守人

（副査）
教　授　林　　紀夫　　教　授　野口眞三郎

## 論文内容の要旨

〔目的〕

近年、染色体1p36領域に、癌抑制遺伝子p53と著明な相同性を有し、機能的にも類似性を示すp73遺伝子が同定された。一方、染色体1p36領域は肝細胞癌において高頻度にLOH（loss of heterozygosity）が認められている部位であり、癌抑制遺伝子の存在が疑われている。また、p73遺伝子がp53遺伝子と類似していることより、2つの遺伝子が互いに相補的な関係となっている可能性も考えられる。そこで、本研究では、ヒト肝細胞癌組織におけるp73遺伝子の遺伝子異常をp53のそれとともに解析し、その臨床的意義について検討した。

〔方法〕

1994年6月から1998年8月に大阪大学医学部附属病院において治癒切除を施行された肝細胞癌63例を対象とした。手術標本の癌組織および非癌部組織よりDNAおよびtotal RNAを抽出し、PCR-RFLP（restriction fragment length polymorphism）法によりp73遺伝子exon2におけるLOH解析をおこなった。さらに、P73遺伝子周囲のchromosome 1pのmicrosatellite markerを用いたLOH解析、PCR-SSCP（single strand conformation polymorphism）法によるp53遺伝子変異解析およびRT-PCR-SSCP法によるp73遺伝子変異解析を行った。また、これらの結果と臨床病理学的因子との関連性を検討した。p73遺伝子のLOH解析結果と臨床病理学的因子との関係についてはMann-Whitney U testとχ二乗検定を、無再発生存率の解析にはlog-rank testを、多変量解析にはCoxのproportional hazards regression modelを用いた。

〔成績〕

肝細胞癌63症例中、p73遺伝子のRFLP解析でヘテロ接合性であった症例は24例あり、そのうちの33.3%（8/24）にLOHを認めた。chromosome 1pのLOHは25.4%（16/63）に認められた。p73遺伝子のLOHの有無はchromosome 1pのLOHの有無と有意な相関（$p<0.0004$）を示したが、deletion map上では、chromosome 1pのLOHが認められる領域内にp73遺伝子のLOHが認められるとは必ずしもいえなかった。また、p73遺伝子の変異解析ではコードされる領域には変異を認めなかった。p53遺伝子変異解析では19.1%（12/63）に変異を認めた。p73遺伝子のLOH

の有無と p53 遺伝子変異の有無との間には相関を認めなかった。臨床病理学的因子との検討では p73 遺伝子の LOH の有無は肝硬変の有無と有意な逆相関を示した（p＝0.0027）。しかし、他の臨床病理学的因子（年齢、性別、分過度、T stage、腫瘍径、HBV/HCV 感染）との間には相関を認めなかった。無再発生存率は p73 遺伝子に LOH を有する症例で優位に低くなっていた（p＝0.0001）。多変量解析では p73 遺伝子の LOH の有無と、肝硬変の有無が腫瘍の再発に関する独立した因子であった。

〔総括〕

肝細胞癌においては、p73 遺伝子の LOH の有無に関わらず、その遺伝子変異は認められなかった。また、p73 及び p53 における遺伝子異常の関連性を検討したが有意な相関は認めなかった。これらより p73 遺伝子が癌抑制遺伝子として機能している可能性は否定的であった。しかし、p73 遺伝子の LOH の有無は術後再発に強く相関しており、p73 遺伝子異常が肝細胞癌の進展に関与している可能性が示唆された。p73 遺伝子の LOH 解析を加えることで肝細胞癌の術後再発がより正確に予測可能となり、術後補助療法の選択に役立つと考えられた。

## 論文審査の結果の要旨

近年、染色体 1p36 領域に、癌抑制遺伝子 p53 と著明な相同性を有し、機能的にも類似性を示す p73 遺伝子が同定された。一方、染色体 1p 領域は、肝細胞癌において高頻度にヘテロ結合性の消失（loss of heterozygosity : LOH）が認められている部位であり、癌抑制遺伝子の存在が推測されている。

本研究では、臨床材料を用いて p73 遺伝子が肝細胞癌における癌抑制遺伝子であるか否かについて検討し、1）p73 遺伝子周辺の 1p36 領域は、肝細胞癌において高頻度に LOH を認める共通欠失領域であったが、p73 遺伝子が p53 遺伝子のような古典的な癌抑制遺伝子として機能している可能性は低いこと、2）p73 遺伝子に LOH を認める症例では無再発予後が有意に悪く、多変量解析からも、p73 遺伝子に LOH を認めることは、肝細胞癌切除例の独立した再発危険因子であることを明らかにしている。

以上の研究は p73 遺伝子領域の異常が、肝細胞癌の再発に関与する可能性があること、また、p73 遺伝子周辺領域に p73 遺伝子とは異なる癌抑制遺伝子が存在する可能性を示唆する重要なものであり、肝細胞癌の発生・進展の機構の解明、および肝臓癌の予後因子研究に貢献するものと考えられ、学位の授与に値すると認める。