

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 出張 玲子

本研究は通常型大腸管状腺腫の発生において重要である APC 遺伝子が、大腸鋸歯状腺腫の発生および癌化に関与しているかどうかを明らかにするため、APC 遺伝子の mutation cluster region (MCR)を含む codon 1274 - 1523 について polymerase chain reaction - single strand conformation polymorphism (PCR - SSCP) 解析およびシーケンスを用いて調べたほか、APC 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無を methylation - specific PCR (MSP) により調べ、下記の結果を得ている。

1. 鋸歯状腺腫単独例では、26 例中 1 例 (3.8%) に PCR-SSCP 解析で異常バンドが検出され、その部の DNA のシーケンスの結果、コドン 1464-1465 に欠失を認めた。鋸歯状腺腫に腺癌が合併していた 4 例では、腺腫部にも腺癌部にも異常バンドは検出されなかった。対照とした管状腺腫では、腺腫単独例 12 例中 8 例 (66.7%) に、管状腺腫に腺癌を伴っていた 10 例では、腺腫部で 6 例 (60.0%)、腺癌部で PCR により増幅されなかった 2 例を除いた 8 例中 4 例 (50.0%) に遺伝子変異が認められた。
2. MSP 解析で鋸歯状腺腫について APC 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の有無を調べた結果、メチル化が鋸歯状腺腫単独例では 28 例中 4 例 (14.3%) に認められた。腺癌合併例の 4 例では、鋸歯状腺腫部で 1 例にメチル化が認められたが、腺癌部では認められなかった。同様のプライマーを用いて Esteller らは管状腺腫 48 例中 9 例 (18%) にメチル化を認めているので、鋸歯状腺腫と管状腺腫との間で APC 遺伝子のプロモーター領域のメチル化に関しては有意の差はないと考えられた。

3. 遺伝子変異のあった鋸歯状腺腫とメチル化のあった鋸歯状腺腫に重複はなく、これら変異もしくはメチル化といった APC 遺伝子の異常を合わせても全体の 19.2%にしかならず、管状腺腫の APC 遺伝子変異のみの頻度 (66.7%) にもはるかに及ばなかった。腺癌合併鋸歯状腺腫で APC 遺伝子のメチル化の見られたものは 1 例しかなかったが、その癌部にはメチル化が認められなかったことは、APC 遺伝子の不活性化が遅発性であるということも意味しない。以上のことより、先ず鋸歯状腺腫の多くは、その腫瘍発生過程に通常の管状腺腫に関わっているような様式で APC 遺伝子が関与している可能性は少ないと考えられた。

以上、鋸歯状腺腫の場合に APC 遺伝子の変異が、一般の大腸癌で変異が集中する MCR、つまりエクソン 15 の 5' 側以外の所に起こりやすいのか、あるいは通常の大腸癌における adenoma - carcinoma sequence の遺伝子学的経路とは異なる経路で発生してくるのかが今後の課題となるが、鋸歯状腺腫の多くは、その腫瘍発生過程に通常の管状腺腫に関わっているような様式で APC 遺伝子が関与している可能性は少ないと考えられた。鋸歯状腺腫由来の癌が大腸癌の一部を占めていることから、大腸癌の発生を考えるうえでも本研究は一石を投じうるものであり、学位の授与に値するものと考えられる。