

## 審査の結果の要旨

氏名 瀬瀬 真一郎

本研究は様々な他臓器癌において関与が指摘されている酸化ストレスが、大腸癌においてはどのように癌化や臨床病理学的因子、分子生物学的因子と関係しているか明らかにするために、一般大腸癌および高齢者大腸癌において、酸化損傷を修復する DNA 修復蛋白(hMTH1、hMYH、hNTH1)の発現を明らかにし、その発現様式と臨床病理学的因子および発癌との関係についての解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 一般大腸癌における酸化ストレスと臨床病理学的因子との関係を検討するために、DNA 修復蛋白(hMTH1、hMYH、hNTH1)の発現を明らかにし、その発現様式を二群に分け、各群で臨床病理学的因子および無再発生存率を比較した。その結果、hMTH1 の高発現は一般大腸癌の 84%に認められ、右側大腸癌に比べ左側大腸癌において hMTH1 高発現の頻度が高く、左側大腸癌は右側大腸癌に比べ酸化ストレスの影響をより強く受けている事が示された。hMYH の高発現は一般大腸癌の 57%に認められ、TNM 分類による原発腫瘍の広がり度で T3 以上の症例において hMYH 高発現の頻度が高かった。hNTH1 の核発現は一般大腸癌の 65%に認められ、hNTH1 核発現を認めた症例はリンパ節転移陽性率が有意に高く、Dukes 分類による病期で進行しており、無再発生存率は低かった。hMYH、hNTH1 の発現様式は大腸癌の悪性度と相関することが示された。

2. 一般大腸癌における酸化ストレスと発癌との関係を検討するために、DNA 修復蛋白の発現様式を二群に分け、各群で p53 の異常との相関を検討した。また、hMTH1 の発現様式について、大腸癌の前癌病変である大腸腺腫と、大腸癌とを比較検討した。その結果、hMTH1 の高発現は p53 の異常発現と相関を示す事が明らかになり、酸化ストレスと p53 の異常は相関することが示された。また、hMTH1 の高発現の頻度は大腸腺腫に比べ大腸癌で有意に高く、大腸腺腫発生よりも大腸癌発生において酸化ストレスの関与が強い可能性が示された。
3. 酸化ストレスと深い関係のある高齢者の大腸癌において酸化ストレスと臨床病理学的因子との関係を検討するために、75 歳以上の大腸癌症例(高齢者群)において DNA 修復蛋白の発現を明らかにし、その発現様式を二群に分け各群で臨床病理学的因子を比較した。また高齢者群と 75 歳未満の対照群との二群間において、DNA 修復蛋白の発現様式を比較検討した。その結果、高齢者群において特徴的な DNA 修復蛋白の発現様式と臨床病理学的因子との相関は明らかに出来なかったが、hMYH の発現は高齢者群では対照群に比べ有意に高発現の頻度が低いことが示された。
4. 高齢者大腸癌において酸化ストレスと発癌との関係を検討するために、DNA 修復蛋白の発現様式を二群に分け、各群で p53 の異常との相関を検討した。また、マイクロサテライト不安定性を解析し DNA 修復蛋白の発現様式との関係を検討した。その結果、p53 の異常と hMTH1 の高発現は有意な相関を認め、高齢者大腸癌においても p53 の異常に酸化ストレスが相関している事が示された。また、高齢者大腸癌においてマイクロサテライト不安定性を示したのは 1/33 例のみであり、高齢者大腸癌における発癌にマイクロサテライト不安定性は強く関与しておらず、またマイクロサテライト不安定性と酸化ストレスの関係について明らかな相関を示す事はでき

なかった。

以上、本論文は一般大腸癌および高齢者大腸癌において、DNA 修復蛋白の発現様式の解析から、大腸癌における酸化ストレスと臨床病理学的因子および発癌との関係について明らかにした。本研究ではこれまで充分には明らかにされていなかった大腸癌と酸化ストレスの関係の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値すると考えられる。