

平成24年3月

# 武田洋平 学位論文審査要旨

主 査 池 口 正 英  
副主査 林 一 彦  
同 村 脇 義 和

## 主論文

Expression of AID, P53, and Mlh1 proteins in endoscopically resected differentiated-type early gastric cancer

(内視鏡的切除をした分化型早期胃癌におけるAID、P53、Mlh1蛋白の発現)

(著者：武田洋平、八島一夫、林暁洋、佐々木修治、河口剛一郎、原田賢一、  
村脇義和、井藤久雄)

平成24年 World Journal of Gastrointestinal Oncology 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## Expression of AID, P53, and Mlh1 proteins in endoscopically resected differentiated-type early gastric cancer

(内視鏡的切除をした分化型早期胃癌におけるAID、P53、Mlh1蛋白の発現)

胃癌のほとんどは、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染による慢性炎症、腸上皮化生を背景に発生する。しかしながら背景胃粘膜を含めた内視鏡所見と各種癌関連蛋白発現との関係は十分に検討されていない。最近、*H. pylori*感染が感染すると、胃上皮細胞ではDNAへの変異導入活性をもつ遺伝子編集酵素AIDが強く発現誘導され、P53などに変異を生じることが明らかとなった。さらに胃癌のエピジェネティックな異常としてMLH1遺伝子プロモーター領域のメチル化が知られている。本研究では内視鏡的に切除された早期胃癌でAID、P53、Mlh1蛋白発現と背景胃粘膜・内視鏡所見との関係を比較検討した。

### 方 法

2007年から2009年までに鳥取大学医学部附属病院で内視鏡切除された分化型早期胃癌102例(男性75例、女性27例)を対象とした。全例に内視鏡的な粘膜萎縮または*H. pylori* IgG陽性を認め、全例が*H. pylori*感染例と考えられた。病変の部位、肉眼型と病理学的な分類は1998年日本胃癌学会の分類によって行い、内視鏡的な背景胃粘膜の萎縮程度は木村・竹本分類、病変周囲粘膜の炎症細胞浸潤はupdate Sydney分類を用いて評価した。パラフィン包埋されている切除標本を用い、AID、P53、Mlh1の免疫組織化学染色を行った。その評価はAIDでは細胞質がリンパ濾胞の胚中心と同等かそれ以上染色されたもの、P53は腫瘍部の30%以上に発現しているもの、Mlh1は腫瘍部の30%以上で発現が陰性～低下したものをそれぞれ異常とした。

### 結 果

AID蛋白発現異常とP53蛋白発現異常はともに35例(34.3%)に認め、Mlh1蛋白発現異常は19例(18.6%)に認めた。AID蛋白発現異常はP53蛋白発現異常と関連が無く、P53蛋白発現はMlh1発現陰性例に比べて、陽性例で高率であった( $P=0.011$ )。AID蛋白発現異常は腫瘍部位、肉眼型、組織型と関連が無かった。P53蛋白発現異常の頻度は表面隆起型に比べて表面平坦型および陥凹型に高かった( $P=0.009$ )。Mlh1蛋白発現異常の頻度は、胃下部( $P=0.027$ )、表

面隆起型 (P=0.039)、乳頭腺癌 (P=0.033) の症例で高かった。背景粘膜との関係において、AID蛋白発現異常の頻度は病変周囲粘膜で高度炎症細胞浸潤を認めた例で高い傾向があり (P=0.064)、Mlh1蛋白発現異常の頻度は内視鏡的に高度萎縮を認めた例で高かった (P=0.020)。

## 考 察

今回の内視鏡的に切除した分化型早期胃癌における検討ではAID発現異常は34.3%に認め、過去の胃癌における報告の22.5%または26.9%よりやや高率であった。これは分化度や進行度の違いが影響したためと考えられた。またAID発現異常とP53発現の関連は早期胃癌では認めなかった。この理由としてはP53発現が腫瘍の進行に伴い増加する事などが考えられた。AIDの発現異常は*H. pylori*が直接CagA蛋白を注入しNF- $\kappa$ Bを介する経路と、慢性炎症に伴うTNF- $\alpha$ がNF- $\kappa$ Bを介する経路の二つが考えられており、今回の検討でAID発現異常群の病変周囲粘膜における炎症細胞浸潤と関係があった事は後者を支持する結果であった。

P53発現異常の頻度および平坦陥凹型との関連は過去の報告と同様な結果であった。またMlh1発現異常の頻度が高齢女性に高かった事、胃下部、表面隆起型、乳頭腺癌に高率であった事は以前の報告と一致していた。またMlh1発現異常は萎縮性胃炎と関連していた。萎縮性胃炎は*H. pylori*をはじめとし、加齢、食習慣、飲酒、喫煙歴、自己免疫などで引き起こされ、胃癌の危険因子とされている。今回の検討でMlh1発現異常を認めた分化型早期胃癌で内視鏡的に高度萎縮粘膜が高率であった事は、複数の要因が影響しているものと考えられた。

## 結 論

早期胃癌におけるAID、P53、Mlh1蛋白発現は、病変・背景胃粘膜所見および患者背景と関連を認めた。これらの情報およびそのメカニズム解明は胃癌の予防、早期発見、治療方針決定に有用と思われる。