

氏名	かわぐち こういちろう 河 口 剛 一 郎
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第470号
学位授与年月日	平成16年 3月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<b>Fhit expression in human gastric adenomas and intramucosal carcinomas: Correlation with Mlh1 expression and gastric phenotype</b> (胃粘膜内癌および腺腫における Fhit 蛋白発現に関する検討: 特に Mlh1 蛋白発現と胃型形質との相関関係について)
学位論文審査委員	(主査) 入澤 淑 人 (副査) 井藤久雄 村脇義和

## 学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

癌抑制遺伝子である *FHIT* 遺伝子の異常は各種の癌で報告されている。胃癌においては、*FHIT* 遺伝子異常は癌の進行、予後に関連するとされているが、腺腫、粘膜内癌での検討はほとんど行われていない。また、最近の報告において動物実験モデルや大腸癌などで、DNA ミスマッチ修復遺伝子異常が *FHIT* 遺伝子異常を引き起こす可能性が示されている。一方、早期の分化胃癌はそのほとんどが腸型の形質を呈すると考えられていたが、免疫組織化学により、多彩な粘液形質を有することが判明してきた。今回我々は、胃発癌過程での *FHIT* 遺伝子の役割を明らかにするため、胃粘膜内癌および腺腫における *FHIT* 遺伝子異常を蛋白発現により評価した。同時に、DNA ミスマッチ修復遺伝子である *MLH1* 遺伝子異常との関係と、粘液形質との関係も、それぞれの蛋白発現により比較検討した。

### 方 法

1994年から2000年にかけて当院にて内視鏡的粘膜切除術にて治療された胃腺腫32例、胃粘膜内癌55例で検討した。抗 *FHIT* 抗体、抗 *MLH1* 抗体、抗 *HGM* 抗体、抗 *CD10* 抗体、抗 *MUC2* 抗体、*ConA* 抗体を用い、免疫組織化学染色を行った。Fhit 免疫染色の評価は、染色領域と染色強度で行い、発現領域では、0; <5%、1; 5~25%、2; 25~50%、3; 50~75%、4; >75%と、発現強度では、0; 陰性、1+; 微弱、2+; 中等度、3+; 正常と同等と点数化し、両者を掛け合わせ最終的スコアとした(範囲0~12)。スコア0~4を著明減弱または消失、5~8を中間発現、9~12を高度発現とした。*Mlh1* 免疫染色では、腫瘍細胞の核での発現が30%以下を陰性と評価した。粘液形質染色ではそれぞれの発現が10%を越えるものを陽性とし、胃型の形質(*HGM*, *ConA*)のみ陽性のものを胃型、腸型の形質(*CD10*, *MUC2*)のみ陽性のものを腸型、両方の形質が陽性のものを胃腸型(混合型)、いずれも陰性のものを分類不能型と分類した。

## 結 果

Fhit 蛋白発現異常、Mlh1 蛋白発現異常および胃型形質発現の頻度は、腺腫においてそれぞれ 12.5%、3.2%、6.3%、粘膜内癌ではそれぞれ 38.2%、25.5%、29.1%であり、粘膜内癌で有意に高かった (Fhit ;  $p=0.021$ 、Mlh1 ;  $p=0.0076$ 、胃型 ;  $P=0.013$ )。一方、腸型形質の発現頻度は腺腫 (62.5%) で粘膜内癌 (34.5%) より有意に高かった ( $p=0.011$ )。また、Mlh1 蛋白発現異常を認めた 15 例中 10 例に Fhit 蛋白発現異常を認め、両者間に有意な関係を認めた ( $p=0.0011$ )。粘液形質別での Fhit 蛋白発現異常および Mlh1 蛋白発現異常の頻度は、それぞれ胃型で 61.1%、44.4%、胃腸型で 46.4%、14.3%、腸型で 12.8%、5.1%であり、胃型で有意に高率であった (Fhit ;  $p=0.0018$ 、Mlh1 ;  $p=0.0021$ )。また、Fhit、Mlh1、粘液形質発現と臨床病理学的所見との関連についても検討したが有意な相関は認めなかった。

## 考 察

今回の検討では、Fhit 蛋白発現の異常頻度は、胃粘膜内癌において腺腫より有意に高く、*FHIT* 遺伝子異常は胃癌発生過程の早期から関与する事が示唆された。また、Mlh1 蛋白発現異常と Fhit 蛋白発現異常との間に有意な相関を認め、*FHIT* 遺伝子は *MLH1* 遺伝子の標的遺伝子の一つである可能性が示された。粘液形質による検討では、胃型形質を発現している腫瘍は、腺腫より癌が多く、Fhit、および

Mlh1 蛋白発現の異常頻度が有意に高い結果となり、他の形質を発現している腫瘍より悪性度が高い可能性が示された。

## 結 論

胃癌において、*FHIT* 遺伝子異常は発癌過程の早期に関与している可能性が示唆され、ミスマッチ修復遺伝子異常および胃型形質との関係が推測された。

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、内視鏡的に切除された胃腺腫、粘膜内癌の標本を用い、癌抑制遺伝子である *FHIT* 遺伝子と DNA ミスマッチ修復遺伝子である *MLH1* 遺伝子の tumorigenesis に果たす役割を、免疫組織化学的手法を用いて検討した。併せて、胃型・腸型の形質発現との関連も検討した。その結果、Fhit 蛋白発現異常、Mlh1 蛋白発現異常および胃型形質発現の頻度は、粘膜内癌で腺腫より有意に高く、胃型形質発現例は、Fhit、Mlh1 蛋白発現の異常頻度が有意に多いことが示された。加えて、Mlh1 蛋白発現異常例で Fhit 蛋白発現異常例が高頻度であり、*FHIT* 遺伝子は *MLH1* 遺伝子の標的遺伝子の一つであることが示唆された。本論文は、早期胃癌での発癌機構の解明に貢献したものであり、明らかに学術水準を高めたものと認める。