

学 位 論 文 要 約

AID, p53 and MLH1 expression and phenotype of early gastric neoplasms and their correlation with the background mucosa

(早期胃腫瘍におけるAID、p53、MLH1蛋白発現および形質発現と背景粘膜との関連)

(著者：川田壮一郎、八島一夫、山本宗平、佐々木修治、武田洋平、林暁洋、松本和也、
河口剛一郎、原田賢一、村脇義和)

平成27年 Oncology Letters 掲載予定

胃癌は*H. pylori*感染による萎縮性胃炎、腸上皮化生、体部胃炎を背景に発生することが知られているが、胃腺腫、粘膜内癌 (M癌)、粘膜下層浸潤癌 (SM癌) において背景粘膜も含めた特徴は十分に検討されていない。胃癌の発生、進展には、様々な癌関連遺伝子が関与していることがわかってきているが、最近*H. pylori*感染により胃上皮細胞にDNAへの変異導入活性をもつAID(activation-induced cytidine deaminase)の発現が誘導され、p53遺伝子などに変異を導入する事が明らかになってきた。また、胃癌は、粘液形質の発現によって胃型形質と腸型形質とに分類され、胃型形質では胃癌の悪性度との関連が示唆されている。本研究では胃癌の発生、進展過程を明らかにすることを目的に、腺腫、M癌、SM癌における癌関連蛋白発現および形質発現と背景粘膜との関連を検討した。

方 法

内視鏡的に切除した腺腫22例 (男14 : 女8、平均年齢72.5歳)、M癌92例 (男67 : 女25、平均年齢70.2歳) と内視鏡的または外科切除したSM癌37例 (男28 : 女9、平均年齢66.8歳) の計151例を対象とした。切除標本の非腫瘍部における萎縮、慢性炎症、腸上皮化生程度をupdated Sydney分類で評価し、免疫組織化学染色にて腫瘍部のAID、p53、MLH1蛋白発現および形質発現 (MUC5AC、MUC2、CD10) を解析した。また、背景粘膜の腸上皮化生は、形質発現により胃腸混合型と腸単独型に分類した。胃腺腫、M癌、SM浸潤癌それぞれの解析結果を比較検討した。

結 果

AID過剰発現、p53過剰発現、MLH1発現減弱および消失を認めたものは、それぞれ腺腫 : 36.4%、0%、0%、M癌 : 35.9%、32.6%、16.3%、SM癌 : 56.8%、62.2%、21.6%であり、AID・p53

過剰発現はM癌と比較し、SM癌で高率であった ($p < 0.05$)。癌関連蛋白発現相互では、SM癌でAID発現とp53発現との関連を認めた ($p < 0.01$)。背景粘膜における慢性炎症の程度はAID発現例で高度であり、特にSM癌で顕著であった ($p < 0.05$)。形質発現は胃腺腫、M癌、SM癌のそれぞれにおいて胃型：18.2%、34.8%、24.3%、胃腸型：27.3%、35.9%、43.2%、腸型：54.5%、29.3%、32.4%であり、M癌およびSM癌で胃型形質、腺腫で腸型形質が高率であった ($p < 0.05$)。腫瘍背景粘膜における腸上皮化生の形質発現は、SM癌では腸単独型が多く (45.2%)、胃腺腫とM癌では胃腸混合型が多かった (71.4%、72.5%)。

考 察

本検討では、p53発現異常、MLH1発現異常、胃型形質が、M癌およびSM癌において、胃腺腫と比較し高率であり、これらが胃癌発生に関与していると考えられた。AID発現は、SM癌において、p53発現と関連を認めた。また、背景粘膜における慢性炎症はAID高発現例で高度であった。*H. pylori*感染による慢性炎症がAID発現を誘導し、p53遺伝子変異を起こすメカニズムが報告されており、慢性炎症、AID発現異常、p53発現異常の一連の過程が胃癌の粘膜下層への進展に重要な役割を果たしていると考えられた。最近、除菌治療により、胃粘膜における慢性炎症、AID発現の低下が報告されている。今回の結果より、除菌治療は、AID発現を制御することによる胃癌予防のみならず、胃癌進展抑制も期待できる。腫瘍部のAIDとp53発現の確認は、胃癌深達度診断の補助となる可能性が示唆された。

結 論

胃腺腫・M癌は類似する背景粘膜から発生し、癌化にはp53、MLH1、胃型発現が関与していると考えられた。SM癌への進展には慢性炎症、AID発現、p53発現が重要である。