



*D2S123, D5S346, D17S250* の 5 つのマイクロサテライトマーカーで、マイクロサテライト不安定性を調べた。調べた 5 つのマーカーのうち 2 つ以上で異常を認めたものをマイクロサテライト high (MSI-high) と定義し、1 つのみ異常を認めたものはマイクロサテライト low (MSI-low) と定義した。

(Result) p53 蛋白の異常発現は 6 例/20 例(30%)で認められた。結石合併例と非合併例とでは、それぞれ 38%と 14%と差は認めなかった。βカテニンの核内異常発現は 3 例/20 例(15%)でのみ認められ、発現様式は全て散発性であった。結石合併例と非合併例での頻度は 23%と 0%であった。マイクロサテライト不安定性は 20 例中の 13 例のみで分析可能であった。マイクロサテライト不安定性は結石合併例、非合併例ともに 1 例ずつ認められたが、MSI-high は両群とも 0%であった。MSI-low は 8%と 14%であった。K-ras 変異は 5 例/20 例(25%)で認められた。結石合併例と非合併例では、それぞれ 31%と 14%であった。いずれにおいても、両群間で有意差は認めなかった。

(Discussion) これまでの肝内胆管癌の遺伝子異常に関する報告では、背景にある危険因子の存在に関してはほとんど考慮されていなかった。従来報告では K-ras 変異、p53 遺伝子異常、p53 蛋白過剰発現、APC の LOH の頻度に報告により非常に幅があり、発生の違いを考慮していないことによる可能性もある。Tuda らと Kiba らは日本人と台湾人の肝内胆管癌で K-ras の異常を検討し、肝吸虫の流行地域である台湾北部の患者で K-ras 異常の頻度が高いと報告している。このことから、発生や背景因子の違いにより遺伝子異常の違いがあることが推測される。

近年、潰瘍性大腸炎と大腸癌、萎縮性胃炎と胃癌、慢性胆嚢炎と胆嚢癌、逆流性食道炎とバレット食道癌のように様々な癌と慢性炎症の関係がよく知られている。これらは繰り返す慢性的な炎症により上皮の DNA が損傷を受け癌化の引き金になると考えられている。潰瘍性大腸炎に合併した大腸癌では通常の大腸癌と異なる遺伝子異常を呈すると報告されているのと同様に、肝内胆管癌でも肝内結石の有無により遺伝子異常の違いが生じるのではないかと我々は考えた。

しかし、我々の仮説に反して、肝内胆管癌においては肝内結石症の有無によって違いはなかった。しかし、本検討では症例数は少ないため、最終的な結論を出すためには更なる症例での検討が必要と考えられた。また肝内結石非合併症例に関しては、p53 と K-ras の異常が癌化に関与していることが疑われた。しかし、βカテニンに代表される APC 異常とマイクロサテライト異常に代表される DNA ミスマッチ異常は肝内胆管癌の発癌には関与しないと考えられた。

(論文審査の要旨)

申請者は肝内胆管癌の発生・進展に関与するとされる遺伝子異常検索の目的で肝内結石による慢性炎症の有無によりその違いが存在するか否かを検討した。

外科切除された肝内胆管癌 20 例を用いた。13 例は当院で手術された肝内結石非合併症例であり、残りの 7 例は台湾で手術された肝内結石合併症例である。免疫組織学的手法で p53 蛋白過剰発現、βカテニンの核内異常発現の頻度を、PCR-RFLP を用い codon 12 の *K-ras* 変異を、そして、マイクロサテライト不安定性の頻度を検討した。

p53 蛋白の過剰発現ならびに *K-ras* 変異は結石合併例と非合併例とでは、それぞれ 38% と 14% および 31% と 14% で認められ、統計学的有意差は認めなかったがこれらの遺伝子異常の関与が示唆された。βカテニンの核内異常発現ならびにマイクロサテライト不安定性においては差を認めなかった。

今回の検討において症例数は少ないながらも①肝内胆管癌では肝内結石症の有無によってβカテニンに代表される *APC* 異常とマイクロサテライト異常に代表される DNA ミスマッチ異常は関与が低いこと、②p53 と *K-ras* の異常が癌化に関与している可能性がある事、を明らかにする事が出来、この点において学位論文としての価値を認めた。