

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 谷 優佑
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 671 号
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 潰瘍性大腸炎の炎症性発癌における DNA 二重鎖切断の意義

論文審査委員 主査 教授 若井 俊文
副査 教授 味岡 洋一
副査 教授 梅津 哉

博士論文の要旨

【緒言】潰瘍性大腸炎 (UC) は大腸粘膜に慢性持続性炎症を来たす炎症性腸疾患 (IBD) である。UC によって慢性炎症に曝された大腸粘膜には高頻度で癌が発生することが知られており、炎症性発癌と呼ばれている。長期の罹患年数や炎症活動性が炎症性発癌の危険因子とされているが、その詳しい分子メカニズムは明らかになっていない。近年、癌の発生には DNA の二重鎖切断 (DSB) や、それに対する応答 (DDR) の破綻が関連することが明らかになってきた。申請者は、発癌過程における DSB に着目し、DSB の際に発現するリン酸化ヒストンタンパクである γ H2AX をマーカーとして、UC の大腸粘膜における DSB の発現状況と発癌危険因子である炎症活動性および UC 罹患年数との関連について検討した。

【対象と方法】対象は、1981 年から 2011 年までに新潟大学臨床病理 (旧第一病理学教室) にて病理診断された、非担癌 UC 104 例と、IBD を合併していない大腸 50 例の外科切除材料 (ホルマリン固定パラフィン包埋切片) で、直腸もしくは S 状結腸から代表切片を選定した。UC は組織学的に、活動期、慢性活動期、寛解期の 3 つの炎症時相に分類した。DSB の検討には γ H2AX 免疫染色を用い、代表切片内の総陰窩数における、 γ H2AX 陽性細胞を少なくとも 1 つ含む陰窩の割合を γ H2AX crypt index (γ H2AX-CI) として算出した。なお、粘膜最表層被蓋上皮は評価対象から除外した。統計解析は、各群間の γ H2AX-CI はマン・ホイットニーの U 検定 (両側) を、 γ H2AX-CI と罹患年数との関係はスピアマンの順位相関係数を用いた。

【結果】非 IBD 群では γ H2AX 陽性細胞はほとんどみられず (γ H2AX-CI: 中央値 0.0%, 範囲 0.0-4.5%), UC 群 (中央値 11.0%, 範囲 0.0-82.8%) との間に有意差があった ($P < 0.001$)。UC 群における炎症時相別の γ H2AX-CI は、寛解期: 中央値 4.4%, 範囲 0.0-32.0%。慢性活動期: 中央値 13.7%, 範囲 0.0-64.2%。活動期: 中央値 15.3%, 範囲 0.0-82.8% であり、活動期では寛解期に比べて γ H2AX-CI が有意に高かった ($P < 0.001$)。炎症時相によって γ H2AX-CI が異なるため、炎症時相毎にわけて γ H2AX-CI と UC 罹患年数との相関を検討したが、どの炎症時相においても両者の間に有意な相関はみられなかった。

【考察】慢性炎症はヒトの癌発生におけるリスク因子であることが知られており、炎症によって発生する活性酸素や活性窒素が DNA を傷害し、DNA 切断を引き起こすことが発癌に結び付くと考えられている。UC においても、炎症によって引き起こされる DSB が腫瘍発生の引き金になりうる事が想定される。しかしながら、UC における DSB を評価した論文は少なく、DSB と組織学的炎症時相や罹患年数の様な臨床像と

の関連を詳細に評価したものはなかった。本研究で、申請者は UC 症例では非 IBD 症例と比べて γ H2AX 発現陰窩頻度が有意に増加していること、UC における γ H2AX 発現陰窩頻度の頻度は炎症活動性と関連していることを示し、UC における炎症性発癌は、活動性炎症の持続による大腸上皮細胞の DSB を出発点とすることが考察され、DSB が UC における炎症性発癌高危険軍を拾い上げる有用な臨床病理学的マーカーとなりうる可能性があることも示唆された。一方、炎症活動性と同様に、UC の罹患年数も炎症性発癌危険因子であるが、本研究ではいずれの炎症時相においても、UC 罹患年数と γ H2AX 発現陰窩頻度に有意な相関はみられなかった。このことは、DNA 修復や、アポトーシスや細胞老化への誘導などの DNA 損傷応答 (DNA damage response: 以下 DDR) によって、DSB が必ずしも罹患年数に応じて蓄積されて行く訳ではないためと考えられる。これらのことから、癌の発生には DSB だけではなく DDR の破綻も必要であると考えられ、今後は DSB と DDR を併せた検討を行うことが UC の炎症性発癌メカニズムの解明に必要と考えられる。

審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎 (UC) は大腸粘膜に慢性持続性炎症を来たす炎症性腸疾患 (IBD) である。UC によって慢性炎症に曝された大腸粘膜には高頻度で癌が発生することが知られており、炎症性発癌と呼ばれている。癌の発生には DNA の二重鎖切断 (DSB) や、それに対する応答 (DDR) の破綻が関連することが明らかになってきた。発癌過程における DSB に着目し、DSB の際に発現するリン酸化ヒストンタンパクである γ H2AX をマーカーとして、UC の大腸粘膜における DSB の発現状況と発癌危険因子である炎症活動性および UC 罹患年数との関連について検証した。対象は、1981 年から 2011 年までに新潟大学臨床病理にて病理診断された、非担癌 UC 104 例と、IBD を合併していない大腸 50 例の外科切除材料で、直腸もしくは S 状結腸から代表切片を選定した。非 IBD 群では γ H2AX 陽性細胞はほとんどみられず (γ H2AX-CI: 中央値 0.0%, 範囲 0.0-4.5%), UC 群 (中央値 11.0%, 範囲 0.0-82.8%) との間に有意差があった ($P < 0.001$)。UC 群における炎症時相別の γ H2AX-CI は、寛解期: 中央値 4.4%, 範囲 0.0-32.0%。慢性活動期: 中央値 13.7%, 範囲 0.0-64.2%, 活動期: 中央値 15.3%, 範囲 0.0-82.8% であり、活動期では寛解期に比べて γ H2AX-CI が有意に高かった ($P < 0.001$)。炎症時相によって γ H2AX-CI が異なるため、炎症時相毎にわけて γ H2AX-CI と UC 罹患年数との相関を検討したが、どの炎症時相においても両者の間に有意な相関はみられなかった。UC 症例では非 IBD 症例と比べて γ H2AX 発現陰窩頻度が有意に増加していること、UC における γ H2AX 発現陰窩頻度の頻度は炎症活動性と関連していることを示し、UC における炎症性発癌は、活動性炎症の持続による大腸上皮細胞の DSB を出発点とすることが考察され、DSB が UC における炎症性発癌高危険群を拾い上げる有用な臨床病理学的マーカーとなりうる可能性があることが示唆された。

潰瘍性大腸炎の炎症性発癌における DNA 二重鎖切断の意義を新潟医学会雑誌 130 巻 10 号に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。