

Usefulness of p53 gene mutations in the supernatant of bile for diagnosis of biliary tract carcinoma : Comparison with K-ras mutation

著者	Wang Ying
著者別名	王, 穎
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成14年7月
page range	40
year	2002-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15706

学位授与番号	医博甲第1522号		
学位授与年月日	平成14年3月22日		
氏名	王 穎		
学位論文題目	Usefulness of p53 Gene Mutations in the Supernatant of Bile for Diagnosis of Biliary Tract Carcinoma: Comparison with K-ras Mutation (胆汁上清液中 p53癌抑制遺伝子変異の検出とその胆道がん診断への応用に関する研究)		
論文審査委員	主査	教授	磨伊正義
	副査	教授	三輪晃一
		教授	小林健一

内容の要旨及び審査の結果の要旨

胆道癌の診断には画像診断や腫瘍マーカーなどで多くの努力がなされてきたが、今だ有効な早期診断法は確立されていない。更に、胆汁細胞診の診断能は不十分で、良悪性の鑑別困難例も少なくない。本研究では、胆汁の沈渣のみならず上清中の *p53* 変異を解析し、胆道癌の質的診断能を高めようとした。

胆汁は 30 例の胆道癌患者、3 例の悪性胆道狭窄患者及び 20 例の胆石症患者より胆道ドレナージから採取し、沈渣のみならず上清からも DNA を抽出した。*p53* 遺伝子は exon 5-8 について、PCR-SSCP 法及び enriched PCR-SSCP 法を行い、direct sequencing 法にて変異型を確認した。また、*K-ras* codon 12 の変異を mutant allele specific amplification 法を用いて検討し、*p53* 変異検出の有用性とも比較した。

p53 遺伝子変異は、胆道癌の上清で 30 例中 15 例 (50%)、沈渣で 10 例 (33%) に検出され、沈渣のみに変異が検出された例はなかった。一方、胆石症 20 例では上清、沈渣共に全例で *p53* 変異は見られず、良好な癌特異性を示した。*K-ras* 変異についてみると、胆道癌での変異陽性率は上清で 57% (17/30)、沈渣で 43% (13/30) であり、いずれかでは 70% (21/30) に向上した。一方、胆石症では、上清には変異が見られなかったが、沈渣で 20% (4/20) が偽陽性を呈した。また、胆道癌で *p53*、*K-ras* いずれかが変異を示したものは 80% (24/30) に見られた。胆汁細胞診と遺伝子分析の両者を検索し得た胆道癌 25 例について検討すると、細胞診陰性 15 例中、*p53*、*K-ras* 両者で変異陽性を認めたものが 4 例、*p53* のみ陽性が 2 例にみられ、15 例中 6 例が癌特異性の高い *p53* 変異陽性を示した。さらに、*K-ras* 単独陽性まで含めると 80% (12/15) に遺伝子異常が検出された。以上の結果から次の結論を得た：

- 1) 上清中の遺伝子変異検出率は沈渣に比較して優れており、胆汁の遺伝子診断には上清を用いることが推奨される。
- 2) 胆汁における *p53* 変異検出の癌特異性は高く、その検出率も予想以上に高率である。
- 3) 胆汁細胞診陰性例にもかなり高頻度に *p53* 変異が検出され、胆汁中 *p53* 変異の検出は胆道癌診断において細胞診を補完しうる有用な検査法と考えられる。

本研究は、生検が容易でない胆道癌の診断において胆汁中 *p53* の検索が有用な遺伝子診断法になり得ることを明らかにした貴重な研究成果であり、学位に値すると評価された。