

Mutation of p53 gene in regenerative nodules in cirrhotic liver

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15942

学位授与番号	乙第 1598 号		
学位授与年月日	平成 16 年 10 月 6 日		
氏 名	藁 内 慶 次		
学位論文題目	Mutation of p53 gene in regenerative nodules in cirrhotic liver (肝硬変再生結節における p 5 3 変異の検討)		
論文審査委員	主 査	教 授	中 沼 安 二
	副 査	教 授	馬 淵 宏
		教 授	中 尾 眞 二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

p 5 3 遺伝子の変異は各種の癌腫で数多く報告されており、多段階発癌におけるその関与が示唆されている。今回、肝細胞癌の発生源地である慢性肝疾患での p 5 3 遺伝子変異の有無とその意義を調べるため、肝硬変再生結節を中心に p 5 3 遺伝子の発現とその変異について検討した。対象は、15 例の肝硬変剖検例(うち 14 例は肝細胞癌を合併)から得られた 98 個の再生結節で、肝細胞癌より 3 cm 以上離れた部位から採取した。針生検で得た 20 例の B 型、C 型慢性肝炎症例、2 例の脂肪肝の症例を対照とした。p 5 3 抗体を用いた免疫組織化学、および組織から抽出した DNA より p 5 3 遺伝子 exon 5 領域を PCR 法で増幅し、直接塩基配列解析を用い p 5 3 遺伝子 exon 5 領域の変異を検討した。また p 5 3 遺伝子の変異が認められた例では、subcloning を行い、詳細を検討した。

得られた結果は以下の如く、要約される。

1. 免疫組織化学では、全ての再生結節で p 5 3 蛋白の過剰発現を認めなかった。
2. p 5 3 遺伝子の直接塩基配列解析では肝硬変 98 再生結節のうち 91 結節は野生型であった。残りの 7 結節に p 5 3 遺伝子変異を認めた。これらの p 5 3 遺伝子を subcloning した結果、115 個の subclone のうち 33 個に p 5 3 遺伝子 exon 5 領域の変異が認められた。アミノ酸変異に関しては、変異型の 33 個の subclone のうち 14 個はアミノ酸変異を伴っていなかった。
3. 肝細胞癌では 14 例中 6 例に p 5 3 遺伝子の変異が認められた。肝細胞癌から得た 101 個の subclone のうち 42 個に p 5 3 遺伝子の変異が認められた。肝細胞癌でみられた p 5 3 遺伝子の変異と肝硬変再生結節での p 5 3 遺伝子の変異の一致は一個のみであり、肝硬変再生結節での p 5 3 遺伝子の変異は、合併した肝細胞癌からの転移とは異なることが示唆された。
4. 慢性肝炎、脂肪肝では全例で p 5 3 遺伝子は野生型であった。

以上、肝硬変再生結節では慢性肝炎に比べ、p 5 3 遺伝子の exon 5 領域の変異が高率に生じており、p 5 3 遺伝子変異は肝細胞癌の発癌に関与すると考えられた。本研究は、肝硬変に発生する肝細胞癌の発癌プロセスを遺伝子レベルで検討したものであり、肝臓病学の発展に寄与する労作と評価され、学位に値すると評価された。