慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	A Specific Genetic Alteration on Chromosome 6 in Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancers.
Sub Title	潰瘍性大腸炎を発生母地とした大腸癌に特異的なヒト染色体6番の異常
Author	江崎, 俊彦(Ezaki, Toshihiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.5-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0005

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

A Specific Genetic Alteration on Chromosome 6 in Ulcerative Colitis-associated Colorectal Cancers.

（潰瘍性大腸炎を発生母地とした大腸癌に特異的なヒト染色体６番の異常）

江　崎　　俊　彦

内容の要旨

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜に慢性炎症を反復する難治性疾患であるが、その長期経過例において大腸癌の発生頻度が高くなることが知られている。散発性大腸癌の発癌メカニズムとしては、adenoma-carcinoma sequenceやDNA mismatch repair systemの異常が知られているが、潰瘍性大腸炎における慢性炎症を発生母地とする大腸癌においては、発癌の分子生物学的メカニズムは明らかとなっておらず、未知の癌抑制遺伝子の関与も示唆されている。

本研究では、潰瘍性大腸炎経過中に発生したdysplasiaと大腸癌計12例に対して、ヒト染色体の１～22番およびX染色体に局在する計35個のmicrosatellite markerを用いてallelotype studyを行った。その結果、染色体６番（D6S468）において、８症例中５症例（62.5%）と高頻度のloss of heterozygosity（LOH）が検出されたため、染色体６番に局在するmicrosatellite marker計５個（D6S1606，D6S1543，D6S468，D6S283，D6S1580）を用いてさらにLOHを検索した。そして、共通欠失領域はD6S1543からD6S1580の間と決定された。LOHが検出された５症例中、４症例が大腸癌で、大腸癌４症例のうち、高分化型腺癌が１例、中分化型および低分化型腺癌は３例であった。また興味深いことに、１例のdysplasia症例においても染色体６番の欠失が認められた。以上のことから、染色体６番の欠失は病理組織型に関係なく潰瘍性大腸炎を発生母地とした腫瘍に認められることが示唆された。

次に本研究では、染色体６番の欠失が潰瘍性大腸炎を発生母地とした大腸癌に特異的な異常であるか否かを検討するために、散発性大腸癌20例（高分化型腺癌17例、中分化型および低分化型腺癌３例）において同部位のLOHを検索した。しかし、LOHは全く検出されなかった。さらに、染色体６番の欠失が潰瘍性大腸炎の経過中にも認められるか否かを検討するために、dysplasiaおよび大腸癌を併発していない潰瘍性大腸炎20例（全結腸型12例、左側型８例）に対して、染色体６番の欠失の有無を検討した。罹病期間５年以内が６例、５年から10年が８例、10年以上が６例であったが、いずれの症例においてもLOHは全く検出されなかった。

以上の結果から、染色体６番の欠失は、散発性大腸癌、dysplasiaおよび大腸癌を併発していない潰瘍性大腸炎には認められず、潰瘍性大腸炎を発生母地とした大腸癌にのみ認められる特異的な変化であることが示唆された。そして、その領域に慢性炎症を発生母地とする大腸癌の発生に関与する新規癌抑制遺伝子が存在することが示唆された。

論文審査の要旨

潰瘍性大腸炎は大腸粘膜に慢性の炎症をきたす疾患であるが、その長期経過例において大腸癌の発生頻度が高くなることが知られている。潰瘍性大腸炎における慢性炎症を発生母地とする大腸癌の発症の分子生物学的メカニズムを明らかにするため、本研究では、潰瘍性大腸炎経過中に発生したdysplasiaと大腸癌計12例に対して、ヒト染色体の１～22番およびX染色体に局在する計35個のmicrosatellite markerを用いてAllelotype Studyを行い、染色体６番に共通欠失領域を見出した。そして、染色体６番の欠失が、散発性大腸癌、dysplasiaおよび大腸癌を併発していない潰瘍性大腸炎には認められず、潰瘍性大腸炎を発生母地とした大腸癌にのみ認められる特異的な変化であることを示した。

審査では、論文投稿後にも最新genome dataの見直しはされているかとの質問がされた。投稿時はSanger Instituteの染色体６番の解析が終了していなかったため、マーカーの順位はNCBIのphysical mapをもとに決められたこと、そのため今後マーカーの順位が逆転する可能性があることを考え、Sanger Instituteの染色体６番の解析終了後に再度データを確認し、D6S468とD6S1543の位置関係が入れかわっていることを確認していると回答された。DiscussionでGRIK2とAngiopoietinについて論議されているが、GRIK2は最新データでは共通欠失領域からずれているのではないか、Angiopoietinは染色体８番にマップされているが、この点に関しては現時点ではどのように考えているかとの質問がされた。投稿時、共通欠失領域は5Mbaseと考えられており、GRIK2は確かに欠失領域に含まれていたこと、Angiopoietin like factorが欠失領域に含まれていたことからAngiopoietinと同様の機能をもつ遺伝子が存在するとして議論したと回答された。最新データでは共通欠失領域は約1.5Mbであること、遺伝子の情報は刻一刻と変わるので注意を要することが指摘された。また、double functionをもつ遺伝子も存在するので、現在報告されている機能が、癌抑制遺伝子としてふさわしくなくともそれらの遺伝子を除外しきれないとの意見も出された。LOHの症例についての臨床像について質問がされたが、カルテ上、臨床経過、治療経過等で有意な共通性は見出せなかったと回答された。

以上のように、本研究はさらに検討されるべき点を残しているが、染色体６番の異常が潰瘍性大腸炎の癌化に特異的な変化であることを明らかにした点で消化器病学上有意義であると評価された。

論文審査担当者　主査　内科学　石井　裕正
　　外科学　北島　政樹　　病理学　岡田　保典
　　分子生物学　清水　信義
学力確認担当者：
　　審査委員長：北島　政樹

試問日：平成15年11月25日