

学位授与番号	医博甲第1450号
学位授与年月日	平成13年3月22日
氏名	鈴木潮人
学位論文題目	薬剤代謝酵素の遺伝子多型と胃癌感受性についての研究

論文審査委員	主査 教授 中西 功夫
	副査 教授 三輪 晃一
	教授 中沼 安二

内容の要旨及び審査の結果の要旨

環境化学物質は、宿主内で薬剤代謝酵素で代謝されることによって遺伝子障害性を発揮すると考えられている。代表的な酵素としてチトクロム P450 酵素(cytochrome P450, CYP), グルタチオン S-トランスフェラーゼ(glutathione-S-transferase, GST)や N-アセチル転移酵素(N-acetyltransferase, NAT)が挙げられる。本研究では、胃癌患者 146 例と剖検対照 177 例を対象とし、代表的な薬剤代謝酵素である *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, *NAT2* の遺伝子多型が胃癌の感受性におよぼす影響について検討し、同時に *p53* 遺伝子の点突然変異に影響するかどうかを検討した。まず、癌患者の胃癌組織と近傍の非癌部組織、剖検対照の肝臓組織から DNA を抽出し、polymerase chain reaction (PCR)法、PCR 制限酵素断片長多型分析法、アレル特異的 PCR 法を用いて薬剤代謝酵素の遺伝子多型を決定した。さらに、切除胃標本の *p53* 遺伝子エクソン 5-9 の配列を直接シーケンス法によって決定した。結果は次のように要約される。

CYP1A1 遺伝子多型の頻度は対照群、患者群間で差がみられなかった。*CYP2E1* では、野生型対立遺伝子ホモ接合体 *c1/c1* の割合が対照群に比べ胃癌患者群で有意に高かった($p=0.04<0.05$)。 *GSTM1* 遺伝子欠損型の頻度は、対照群に比し患者群において有意に高かった($p=0.03<0.05$)。 *NAT2* の野生型対立遺伝子ホモ接合体保有者(迅速型)は対照群に比し、患者群において低かった($p=0.02<0.05$)。 *GSTM1* と *NAT2* の遺伝子型により 4 群に分類したところ、 *GSTM1* 陽性型/*NAT2* 迅速型の個体の割合は、対照群に比し胃癌群において低かった($P<0.05$)。逆に *GSTM1* 欠損型/*NAT2* 非迅速型が胃癌患者の 34.5% を占めており、対照群(21.5%)と比較して高率であった($p<0.05$)。

切除胃標本 145 例中 35 例(24.1%)に *p53* 遺伝子の点突然変異を認めた。非飲酒者群に比較し、飲酒者群では変異を有する割合が高かった($p=0.012<0.05$)。また、 *CYP2E1c1/c1* を有する患者(107 人)のうち、飲酒者群(21/55 人, 38.2%)は非飲酒者群(8/52 人, 15.4%)に比べ変異率が高かった($p=0.008<0.01$)。 *CYP1A1*, *GSTM1*, *NAT2* の遺伝子多型と変異発生率には相関はみられなかった。

以上の結果から、 *CYP2E1*, *GSTM1*, *NAT2* の遺伝的多型が胃癌発生の感受性に影響していることが示唆された。さらに、 *CYP2E1c1/c1* を有する飲酒者は、 *p53* 遺伝子に点突然変異を生じやすく、胃癌に対する感受性が高いことが示唆された。本研究は薬剤代謝酵素の多型と胃癌の発生病理について遺伝子レベルで解析し、新知見を加えたものと高く評価された。