

学位授与番号	医博甲第1478号
学位授与年月日	平成13年3月31日
氏名	大坪 公士郎
学位論文題目	膵癌における <i>p16</i> 癌抑制遺伝子の異常；臨床病理学的事項との対比

論文審査委員	主査	教授	澤 武 紀 雄
	副査	教授	小 林 健 一
		教授	三 輪 晃 一

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

*p16* 癌抑制遺伝子の異常は膵癌の培養細胞株でかなりの頻度で出現すると報告されているが、膵癌の組織レベルでの検討は未だ少なく、その臨床病理学的な意義に関しては不明な点が多い。本研究では、ヒト膵癌組織での *p16* 蛋白と遺伝子レベルでの異常を検索し、さらに各種臨床病理学的事項とを対比し、その意義を明らかにしようとした。

ヒト膵癌組織 60 例において、抗 *p16* 抗体を用い免疫組織染色を行った。また、マイクロゲイセクション法にて抽出した DNA を用いて *p16* PCR プライマーをエクソン 1、エクソン 2 (5' fragment, 3' fragment) の 3 つの部位に分けて設定し、PCR-SSCP 法、直接シーケンス法によりホモ接合性欠失、変異の有無を検討した。さらに制限酵素を用いた方法により、プロモーター領域のメチル化に関する検討を行った。また、*p16* 蛋白および遺伝子異常の有無と各種臨床病理学的事項とを対比して、それらの関連性を検討した。

膵癌 60 例における *p16* の異常は、蛋白レベルで 38 例 (63%)、遺伝子レベルで 11 例 (18%) にみられた。*p16* の変異は 9 例 (15%) にみられ、うちエクソン 1 が 2 例、エクソン 2 が 7 例とエクソン 2 でより高頻度であった。また、ホモ接合性欠失は認められず、メチル化は検索しえた 35 例中 2 例にのみみられた。臨床病理学的因子との対比では、*p16* 蛋白の異常の有無で、いずれにも明らかな有意差は認められなかったが、*p16* 蛋白に異常を認めた群は認めなかった群に比し、腫瘍径が大きい傾向がみられた。また、*p16* 遺伝子の異常の有無では占拠部位、組織型、臨床病期に有意差は認められなかったが、*p16* 遺伝子に異常を認めた群は認めなかった群に比し、有意に腫瘍径が大きく、手術後 6 ヶ月以内に死亡したものが多かった。

以上の結果より、ヒト膵癌における *p16* 遺伝子レベルでの異常頻度はそう高くはなかったが、*p16* 遺伝子異常を有する膵癌は腫瘍径が大きく、生存期間が短いものが多く、*p16* は膵癌の予後不良の予測マーカーになりうることが示唆された。

本研究は膵癌における *p16* 癌抑制遺伝子異常の臨床病理学的な意義に関して検討した最初の論文であり、膵癌における *p16* の分子腫瘍マーカーとしての意義を解明する上で価値ある労作と評価された。