

氏名	みうらまさひこ 三浦将彦
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第544号
学位授与年月日	平成18年 3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	<i>HRAS1</i> variable number of tandem repeats polymorphism in Japanese patients with colorectal adenoma and cancer (日本人における大腸腫瘍性疾患と <i>HRAS1</i> variable number of tandem repeats 多型との関連)
学位論文審査委員	(主査) 井藤久雄 (副査) 池口正英 村協義和

## 学位論文の内容の要旨

近年日本においては欧米同様、大腸癌が増加して癌死の上位を占めるようになった。大腸癌の発生には食生活などの環境因子のほか、遺伝的素因が関与すると考えられており、発癌のリスクに関連する遺伝子多型の候補がこれまでいくつか挙げられている。そのうち、*HRAS1* variable number of tandem repeats (以下 VNTR と略す)多型は、欧米より大腸癌との関連を示す報告がみられるが、日本人についてはこれまで検討されていない。

そこで、本研究では日本人の腺腫を含む大腸腫瘍性疾患と *HRAS1* VNTR 多型との関連について検討をおこなった。

### 方法

2002年8月から2005年2月までに大腸内視鏡検査を受けた165症例(男性87名、女性78名)を対象とした。異常所見がみられなかった「非腫瘍群」(57例)、生検および内視鏡的切除術で病理組織学的に腫瘍性疾患が確認された「腫瘍群」(癌腫41例、腺腫67例)に分類した。患者の同意を得たうえで、末梢血より genomic DNA を抽出し、*HRAS1* VNTR を含む領域を PCR にて増幅後、アガロースゲル電気泳動にて既報の4型の通常型アレル(a1、a2、a3、a4)、およびそれ以外のアレル(rare)に分類した。*HRAS1* VNTR 多型と大腸腫瘍性疾患との関連を評価するため、対立遺伝子の少なくとも一つに rare アレルを有する場合のオッズ比を求めた。

なお、本研究の研究計画は鳥取大学医学部倫理委員会の承認を事前に得ている(承認番号:G16)。

## 結果

非腫瘍群、腺腫群、癌腫群の臨床的特性を比較すると、腺腫群では男性が有意に多く、癌の家族歴を有する症例が非腫瘍群に比較して頻度が高かった。癌腫群では他の二群に比較して平均年齢が有意に高く、喫煙者が多かった。

通常型 a1 アレルの頻度は非腫瘍群 90.3%、腺腫群 74.6%、癌腫群 65.9%であった。他方、rare アレルの頻度はそれぞれ 8.8%、25.4%、34.1%であり、非腫瘍群と比較し、腺腫群および癌腫群における rare アレルの頻度は有意に高かった。

対立遺伝子の少なくとも一つに rare アレルを有する場合、大腸腫瘍発症のオッズ比は 8.65 であった (95% CI = 2.93-25.53,  $p < 0.0001$ )。大腸癌、大腸腺腫に限定してそれぞれオッズ比を求めると 13.16 (95% CI = 3.69-47.00,  $p < 0.0001$ )、6.59 (95% CI = 2.07-21.02,  $p < 0.001$ ) であった。

## 考察

がん原遺伝子である *HRAS1* 遺伝子は 11 番染色体の短腕に位置し、3' 末端付近に 28 塩基の繰り返し配列からなる VNTR 領域を有する。この VNTR 領域の発癌に関する機能は明らかにされていないが、転写過程で調節因子として作用すると考えられている。1985 年に Krontiris らにより *HRAS1* VNTR 多型と発癌との関連が示され、以後欧米を中心に大腸癌をはじめ、肺癌や卵巣癌などで関連が報告されている。

本研究では、日本人における大腸癌についても有意な関連が示された。また、大腸腺腫についても検討を行ったところ、同様に有意な相関がみられた。多くの大腸癌が adenoma-carcinoma sequence から発生するので、*HRAS1* VNTR 多型は発癌過程の比較的早期に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

なお、本研究のゲノム・遺伝子解析研究に相当するため、希望した被験者にのみ結果を知らせている。今後、多数症例を解析し、長期間の追跡調査から *HRAS1* VNTR 多型と発癌の関連を解析する必要がある。

## 結論

日本人における大腸腫瘍性疾患と *HRAS1* VNTR 遺伝子多型との間に強い関連が認められ、大腸腫瘍性疾患のリスク予測に利用しうると考えられた。

## 審査結果の要旨

本研究は *HRAS1* VNTR 遺伝子多型と日本人における大腸腫瘍性疾患発症との関連について検討したものである。その結果、これまでの欧米における報告と同様に、日本人についても大腸腫瘍と強い相関がみられ、*HRAS1* VNTR 遺伝子多型は大腸腫瘍発症の遺伝子マーカーとして利用できる可能性が示唆された。

本論文の内容は、大腸腫瘍発生に各個体の遺伝的因子が関与していることを明らかにしたもので、明らかに学術水準を高めたものと認める。