

見手術のされた40歳未満の症例の胆嚢、胆管上皮とも過形成にK-rasの変異を認められた。発癌例が出現する40歳以上では癌部、化生、過形成のいずれにもK-rasの変異を認めたが、他の年齢層に比べ、特にその頻度が高くなるようなことはなかった。胆嚢癌を合併した12症例について癌部および周囲粘膜のK-ras変異パターンを検索したが、癌部と周囲粘膜の両者には同じ遺伝子異常がみられた例は12例中1例であった。しかし近傍の異型上皮になると13-60%の変異の報告もあり、K-ras変異は必須ではないが胆嚢癌発生過程の初期に関与する遺伝子変化であると推測された。

〈胆管形態別の胆嚢癌と胆管癌の発生〉胆管拡張の有無によらず、胆管癌よりも胆嚢癌が高頻度で合併した。自施設では非拡張型に癌の合併はなく、K-ras変異もなかった。拡張型胆管のK-ras変異と胆嚢上皮との関係では、34例6例、17.6%に変異がみられ、すべてAGT, GATの混合の変異パターンであった。それらには胆嚢癌の合併はなかったものの、4例は胆嚢上皮にも同じパターンの変異がみられた。一方、胆管に変異のなかった28例の胆嚢をみると、9例に胆嚢癌を合併したが、変異がみられたのは癌部に限局した2例と非癌部のみであった。

〈術後発癌〉術後観察期間は約10年(-1990), 6年+α(-1995)であり、癌の発生は拡張型の1例(初回手術より約2年半後、肝内結石合併)にみられた。非拡張型では63%に5年以上の観察が行なわれたが、癌の発生はなかった。また胆管にK-ras変異を認めた症例でも12-125週、平均6年の観察期間中の発癌例はなかった。

〈結論〉胆管拡張を伴う胆管と胆嚢はおなじK-ras変異を認める傾向があったことから、拡張胆管は胆嚢と同時に切除することで発癌のリスクは減少するものと考えられた。K-ras遺伝子変異は胆道粘膜の状態の一部を反映するが、現時点では予防的切除の根拠にはなりえないと考えられた。

6.

胆道・膵疾患の遺伝子診断

(東京医科大学第四内科)

○糸井隆夫, 中村和人, 祖父仁淳, 糸川文英, 篠原 靖, 武田一弥, 真田 淳, 古川雅也, 中山大寿, 高垣信一, 森安史典

【目的】胆・膵疾患の内視鏡材料を用いた遺伝子診断の有用性について検討した。【材料と方法】材料は胆道疾患76例(胆管癌30例, 胆嚢癌16例, 胆道非腫瘍性病変30例)の生検および胆汁と、膵疾患32例(膵癌14例, 膵管内乳頭腫瘍10例, 慢性膵炎8例)の膵液である。1. 生検材料: テロメラーゼ活性はTRAP法, hTERTmRNAはreal time PCR法にて検索した。p53異常はPCR-SSCP法と免疫染色, K-rasコドン12変異はtwo-step PCRまたはPCR-PHFA法にて検索した。2.1) 胆汁, 膵液: テロメラーゼ活性はTRAP法またはin situ TRAP法, hTERTmRNAはRT-PCR法にて検索した。またK-rasとp53も検索した。【結果】1. 生検材料: テロメラーゼ活性は胆管癌の85%に, 胆嚢癌の77%に, hTERTmRNA発現は胆管癌の83%に, 胆嚢癌の83%に認めた。p53変異は胆管癌の54%に, 胆嚢癌の42%に, p53蛋白過剰発現は胆管癌の63%に, 胆嚢癌の56%に, K-ras変異は胆管癌の46%に, 胆嚢癌の77%に認めたが, いずれの異常も非腫瘍性病変には認めなかった。2. 1) 胆汁: テロメラーゼ活性は胆管癌の33%に, 胆嚢癌の50%に, in situ TRAP法では胆管癌の50%, 胆嚢癌の100%に, hTERTmRNA発現は胆管癌の57%に, 胆嚢癌の67%に認めた。p53変異は胆管癌の33%に, 胆嚢癌の42%に, K-ras変異は胆管癌の38%に, 胆嚢癌の33%に認めたが, いずれの異常も非腫瘍性病変には認めなかった。2) 膵液: テロメラーゼ活性は膵癌の38%に, 膵管内乳頭腫瘍の33%に, hTERTmRNA発現は膵癌の33%に, 膵管内乳頭腫瘍の33%に, p53変異は膵癌の40%に, 膵管内乳頭腫瘍の17%に, K-ras変異は膵癌の67%に, 膵管内乳頭腫瘍の50%に, 慢性膵炎の25%に認めた。【結語】胆・膵疾患の生検材料や胆汁, 膵液を用いた遺伝子診断は癌診断の補助診断に有用である。

7.

尿路上皮悪性腫瘍におけるgene delivery systemの現状と問題点

(泌尿器科)

○宍戸俊英, 並木一典, 橘 政昭

癌に対する遺伝子治療の臨床応用への最大の障壁のひとつは、全身投与において腫瘍細胞への特異的遺伝子導入が得られないことである。また、たとえ癌細胞に特異的に目的の遺伝子が導入されても、発現率が