

| | |
|---------|---|
| 氏名(本籍) | 鈴木裕道(宮城県) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 博甲第1,559号 |
| 学位授与年月日 | 平成8年3月25日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 審査研究科 | 医学研究科 |
| 学位論文題目 | Analysis of Genetic Alterations in Pancreatic Neoplasms and Its Clinical Application to Early Diagnosis of Pancreatic Cancer (膵腫瘍の遺伝子変異の解析およびその膵癌早期診断法への臨床的応用に関する研究) |
| 主査 | 筑波大学教授 医学博士 林 英 生 |
| 副査 | 筑波大学教授 医学博士 小 形 岳三郎 |
| 副査 | 筑波大学教授 医学博士 濱 口 秀 夫 |
| 副査 | 筑波大学教授 医学博士 福 富 久 之 |
| 副査 | 筑波大学助教授 理学博士 石 井 哲 郎 |

論 文 の 要 旨

(目的)

原発性膵腫瘍のおよそ90%は膵管癌であるが、膵腫瘍は一般的に悪性度が高く、早期に転移し、治療に抵抗し、画像診断や腫瘍マーカーによる早期診断が困難であることなどから、予後が悪く癌死亡数の第4位を占めている。そこで、原発性膵腫瘍の早期診断、発生母地の検索、鑑別診断などに遺伝子診断を導入することを目的として、各種の原発性膵腫瘍の症例において、いくつかの癌遺伝子の変異を検索し、さらに膵疾患を有する患者から採取した膵液中の細胞に癌遺伝子の変異が検出できるか否かについて解析を行った。

(方法)

54例の膵原発腫瘍の組織から癌細胞部分を注意深く切出し、そのDNAを抽出し、癌遺伝子 *K-ras*, *p 53*, *p 16/CDKN 2*, *p 152MTS 2* の変異について、PCR法 (polymerase chain reaction), SSPC法 (single-stand conformation polymorphism), Southern blot法, Direct sequencing法により検索した。SSPC法は条件設定が極めて困難であるが、厳しい条件設定で再現性の高い結果を得る方法を確立した。膵癌早期診断の臨床応用の試みとして、臨床的に膵疾患を有すると診断された患者9名から内視鏡的に膵液を採取し、膵液中の細胞のDNAを抽出し、同様な方法を用いて *K-ras*, *p 16/CDKN 2*, *p 15/MTS 2* の各遺伝子の変異を検索し、細胞診断、外科的摘出標本の病理組織診断と比較検討した。

(結果および考察)

54例(膵管癌18例, 多形細胞癌1例, 粘液性嚢胞腺腫1例, 粘液性嚢胞腺癌1例, Vater乳頭部癌2例, 膵管内乳頭腺腫1例, 膵管内乳頭腺癌3例, 腺房細胞癌4例, 漿液性嚢胞腺腫4例, 乳頭状嚢胞腫瘍7例, 膵芽腫2例, およびラ氏島腫瘍10例, 以上自験例9例と昭和大学医学部附属病院病理部から分与されたパラフィン封入標本45例)のうち、*K-ras* に変異を認めたものは、膵管癌18例中8例(44%), 膵管内乳頭腺癌3例中1例, 漿液性嚢胞腺腫4例中1例, ラ氏島腫瘍10例中3例, 乳頭状嚢胞腫瘍7例中2例であり、それらの変異はコドン12の

点変異であった。乳頭状嚢胞腫瘍2例の変異のうち、1例はコドン13に、他の1例の悪性例ではコドン12に変異を認めた。*p* 53に変異は検出されなかった。*p* 16/CDKN 2にホモ接合性欠失を認めたものは、膵管癌18例中1例、粘液性嚢胞腺腫1例、ラ氏島腫瘍10例中2例であった。*p* 15/MTS 2では、膵管癌18例中1例と多形細胞癌1例にホモ接合性欠失を認めた。これまでの報告では膵管癌の26%から50%に*K-ras*の変異があるとされているが、SSPC法で調べた本症例でも44%に、報告と同じ程度の変異を認めた。

臨床的に膵疾患が疑われた9症例から採取した膵液（膵管癌4例、慢性膵炎2例、急性膵炎1例、胆石症1例、臨床的慢性膵炎1例、確定診断は外科的手術後に病理学的になされた）では、細胞診ではいずれも悪性細胞は陰性であるにもかかわらず、膵管癌4例中1例と臨床的に慢性膵炎であった1例において膵液細胞中の*K-ras*のコドン12に変異が認められた。経皮的嚢胞穿刺液では、膵管癌2例と慢性膵炎1例に*K-ras*のコドン12に変異を認めた。*p* 16/CDKN 2および*p* 15/MTS 2には変異を検出できなかった。慢性膵炎1例に*K-ras*変異を認めたことはさらに詳しい解析が必要であるが、単に*K-ras*変異のみで膵癌が発症するとは限らないことをしめすとともに、慢性膵炎は癌化しやすいことを考慮すれば、前癌的な変化を予測させるものかもしれない。

審 査 の 要 旨

ヒトの原発性膵癌54症例を集めその組織細胞の遺伝的変異を4種類の癌遺伝子について調べている。かなり手技的に難しいSSPC法を確立しながら他の遺伝子解析手法を併用して解析していることは、臨床研究として高く評価でき、本研究の結果はこの分野の今後の研究の貴重な資料となるであろう。膵癌の早期臨床診断への応用の試みは着眼点は評価できるが、まだ症例が少なく、実用化にはさらに症例を重ねて検討する必要がある。膵癌発生の分子遺伝的考察も加えられよくまとまったDissertation（英文）となっている。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。