

氏 名 (本 籍)	とみ なが たつ ろう 富 永 達 郎 (東 京 都)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 甲 第 3190 号
学位授与年月日	平成 15 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	消化器癌の悪性化進展のメカニズムに関わるテロメラーゼおよびテロメラーゼ関連遺伝子に関する研究
主 査	筑波大学教授 医学博士 赤 座 英 之
副 査	筑波大学助教授 医学博士 臼 杵 愼
副 査	筑波大学助教授 医学博士 齋 田 幸 久
副 査	筑波大学講師 医学博士 植 野 映

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

癌組織の無限増殖能の獲得やゲノムの不安定性を解消するためには、細胞の分裂寿命を規定するテロメア長を維持、延長する必要があるが、その働きを有するのが逆転写酵素であるテロメラーゼである。その活性発現調節には触媒サブユニットである *hTERT* 遺伝子の発現が中心的な役割を果たしており、発癌機序における *hTERT* の発現が注目されている。また近年、胃発癌に *H. pylori* の慢性感染が関与していることが明らかになり、*H. pylori* 感染により各種遺伝子異常やテロメラーゼ活性誘導の可能性が報告された。そこで本研究では消化器癌の悪性進展に対するテロメラーゼ関連遺伝子の関わりを明らかにするため、食道組織および *H. pylori* 感染慢性胃炎における *hTERT* の発現について研究を行った。

### (対象と方法)

まず、食道癌組織および非癌組織における *hTERT* mRNA の発現およびテロメラーゼ活性の発現を測定し、さらに両者の相関について検討した。*hTERT* mRNA 発現は RT-PCR 法を、テロメラーゼ活性は F-TRAP 法を用い測定した。その結果、*hTERT* mRNA の発現、テロメラーゼ活性のいずれも、食道癌のみならず良性食道疾患、正常食道粘膜でも高率に検出された。またテロメラーゼ活性は、食道癌では逆流性食道炎や正常食道粘膜に比べ、有意に強い活性が発現していた。したがって、食道組織において *hTERT* mRNA 発現の定性的測定は、癌化の指標としては有用性が少ない一方、テロメラーゼ活性は定量的測定することにより、有用な癌化マーカーとなり得ると考えられた。

次に *H. pylori* の感染慢性胃炎粘膜における *hTERT* mRNA の発現を除菌治療前後で比較し、*H. pylori* 除菌治療が *hTERT* 発現に与える影響について検討した。その結果、*H. pylori* 除菌治療前では *hTERT* mRNA の発現は 63% に認められること、*hTERT* mRNA の発現は 81% の症例で除菌治療によって変化せず、陰性化しないことを明らかにした。また、除菌後に *hTERT* mRNA の発現が変化した症例であっても、病理組織学的には炎症細胞浸潤の改善するものの、腸上皮化生の新生や改善は認められなかった。以上より、*hTERT* mRNA の発現は *H. pylori* 除菌治療の直接的な影響はほとんど受けず、*hTERT* 発現調節は *H. pylori* 感染刺激とは別の経路により調節されている可能性

が示唆された。

#### (考察)

したがって、*hTERT* 遺伝子やテロメラーゼ活性の発現は正常組織でも高頻度で認められ、「テロメラーゼ活性の発現＝癌」は必ずしも当てはまらないことを示し、定量的な発現の測定が有用と考えられた。また、胃発癌のメカニズムにおいては、*H. pylori* の影響を除菌治療により排除しても、胃粘膜細胞に生じている *hTERT* 発現を改善する可能性が少なく、発癌過程におけるテロメラーゼ活性獲得は癌化のかなり早い段階より生じている可能性が示唆された。

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文は、“食道癌におけるテロメラーゼ活性およびテロメラーゼ触媒サブユニット遺伝子の発現に関する検討”，および，“*Helicobacter pylori* 陽性慢性胃炎の除菌治療前後におけるテロメラーゼ関連遺伝子 (*hTERT*) の発現に関する検討” の二つの研究成果が根幹になっている。それぞれの論文は、おのおの独立した論文として読み応えがあるし、研究論文としての意義を有するものである。さらに、筆者は、これら二つの研究成果を基に“消化器癌の悪性化進展のメカニズムに関わるテロメラーゼおよびテロメラーゼ関連遺伝子”に関する考察を進めている。

悪性進展化という大きなテーマのテーゼを展開するには、少し材料不足の感をぬぐいきれないが、論理の展開はスムーズであり、説得力のあるものである。

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。