

Oxidative DNA damage in human esophageal cancer
: clinicopathological analysis of 8-
hydroxydeoxyguanosine and its repair enzyme

久保, 信英

<https://hdl.handle.net/2324/1441070>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (2)

氏 名： 久保 信英

論文題名：**Oxidative DNA damage in human esophageal cancer:
clinicopathological analysis of 8-hydroxydeoxyguanosine
and its repair enzyme**

(ヒト食道癌における酸化的 DNA 損傷：

8-ヒドロキシデオキシグアノシンとその修復酵素に関する臨床病理学的検討)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

外的要因や体内で発生した酸化ストレスは DNA に作用して発癌を促す。8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG)は酸化ストレスの指標で DNA の塩基配列にトランスポージョン変異を起こし発癌を誘発する。8-OHdG は 8-oxoG DNA glycosylase(OGG1)によって塩基除去修復される。そこで食道癌における酸化的 DNA 損傷と修復酵素の関係を明らかにすることを目的として本研究を行った。食道癌手術症例 97 例の切除標本にて 8-OHdG と OGG1 の免疫組織化学染色をおこない各々の発現を評価した。(図 1 図 2) その結果食道正常上皮(正常部)における 8-OHdG の発現レベルは喫煙指数が高いほど高かった($P=0.0464$)。(表 1) 8-OHdG の発現は正常部に比較して癌部で高い($P=0.0061$) 一方、OGG1 の発現は正常部に比較して癌部で低かった($P<0.0001$)。(図 3) 正常上皮では 8-OHdG の発現が強いほど OGG1 の発現も高かったが($P=0.0011$)、このような関係は癌部では認めなかった。(図 4) 癌の細胞質内の OGG1 が高発現の症例は低発現例より、深達度の深い症例($P=0.0023$)、リンパ節転移陽性例($P=0.00065$)、ステージの進んだ症例($P=0.0019$)の頻度が高かった。(表 2) 以上より、喫煙や DNA 修復機構の障害は酸化的 DNA 損傷をもたらし、食道癌の発癌や進展に関係している可能性が示唆された。

図 1A 正常上皮における8-OHdGの染色強度

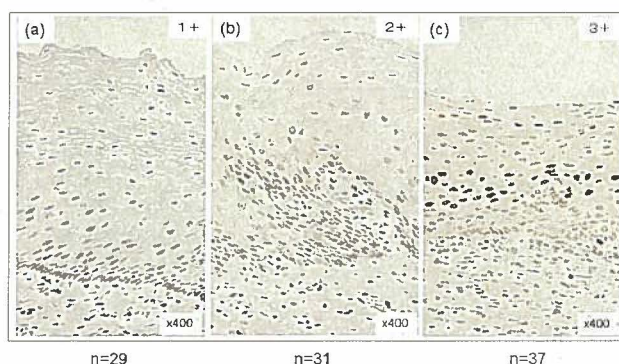


図 1B 癌部における8-OHdGの染色強度

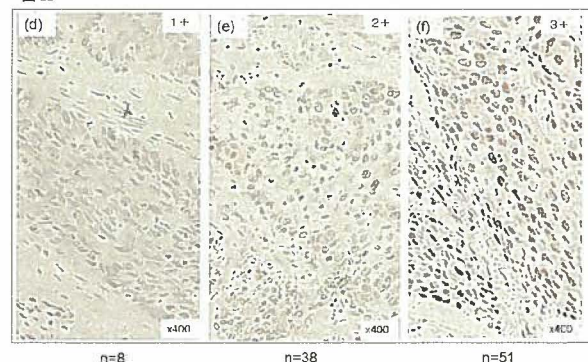


図 2A

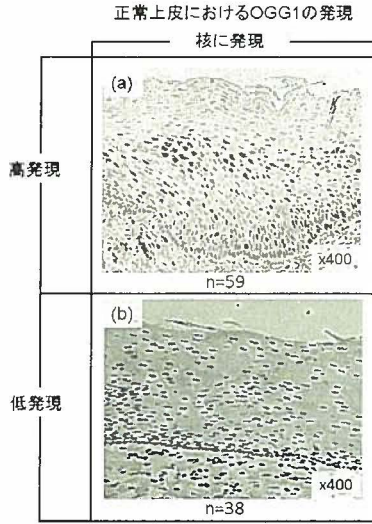


図 2B

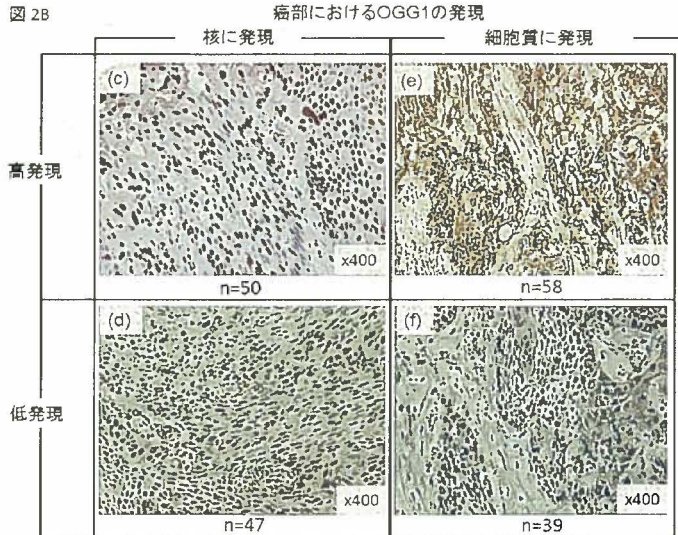


表 1

8-OHdGの染色強度と喫煙指数と飲酒指数の関係

因子	正常上皮の8-OHdG			P-value*	癌部の8-OHdG			P-value*
	1+ (n=29)	2+ (n=31)	3+ (n=37)		1+ (n=8)	2+ (n=38)	3+ (n=51)	
喫煙指数 ¹								
≤ 60	26(90)	25(80)	24(65)	0.0464	7(88)	35(92)	33(65)	0.0049
> 60	3(10)	6(20)	13(35)		1(12)	3(8)	18(35)	
飲酒指数 ²								
≤ 80	12(41)	17(55)	17(46)	0.5647	4(50)	21(55)	21(41)	0.4147
> 80	17(59)	14(45)	20(54)		4(50)	17(45)	30(59)	

¹ Pack-years ² No. of drinks/hwk x yr (%)

*P-value is calculated with the X² Test

表 2

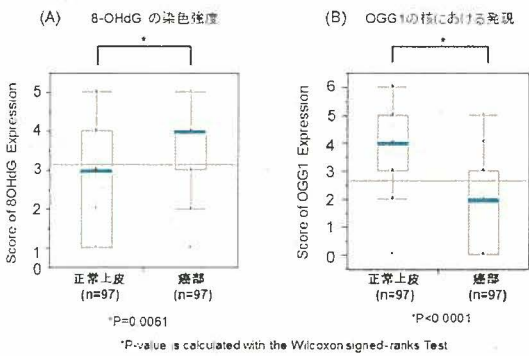
OGG1と臨床病理学的因子との関係

因子	平均±SD	核のOGG1		P-value*	細胞質のOGG1		P-value*
		低発現 (n=47)	高発現 (n=50)		低発現 (n=39)	高発現 (n=58)	
年齢		65.4±9.0	61.6±9.5	0.0638	65.0±7.2	62.4±10.5	0.1478
性別				0.2110			0.1513
男性		44(94)	43(86)		37(95)	50(86)	
女性		3(6)	7(14)		2(5)	8(14)	
組織型				0.4988			0.2729
高分化		7(15)	12(24)		10(26)	9(16)	
中分化		27(57)	27(54)		18(45)	36(62)	
低分化		13(28)	11(22)		11(28)	13(22)	
深達度				0.2646			0.0023
M, SM		21(45)	28(56)		27(69)	22(38)	
MP以深		26(55)	22(44)		12(31)	36(62)	
リンパ節転移				0.7722			0.0065
陽性		23(49)	23(46)		12(31)	34(59)	
陰性		24(51)	27(54)		27(69)	24(41)	
進行度(ステージ)				0.8832			0.0019
0		9(19)	11(22)		14(36)	6(10)	
I		7(15)	9(18)		8(21)	8(13)	
II		11(23)	8(16)		9(23)	10(17)	
III		15(32)	15(30)		6(15)	24(41)	
IV		5(11)	7(14)		2(5)	10(17)	

M, mucosa SM, submucosa MP, muscularis propria (%)

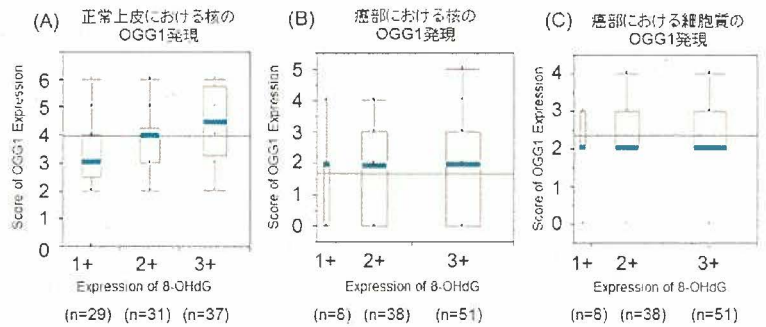
*P-value is calculated with the Fisher's exact Test

図 3



*P=0.0061 *P<0.0001
*P-value is calculated with the Wilcoxon signed-ranks Test

図 4



*P=0.0011

*N.S

*N.S

*P-value is calculated with the Jonckheere-Terpstra Test

N.S ; not significant