

## Reduced MUTYH, MTH1 and OGG1 expression and TP53 mutation in diffuse-type adenocarcinomas of gastric cardia

河野, 由紀子

<https://doi.org/10.15017/1654756>

---

出版情報：九州大学, 2015, 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）



(別紙様式2)

氏名	河野 由紀子			
論文名	Reduced MUTYH, MTH1 and OGG1 expression and <i>TP53</i> mutation in diffuse-type adenocarcinomas of gastric cardia			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	中別府 雄作
	副査	九州大学	教授	康 東天
	副査	九州大学	教授	江藤 正俊

### 論文審査の結果の要旨

胃癌の酸化ストレスと発癌については明らかになっていないことが多い。また胃噴門部の定義は現在でも見解の相違があり、これを対象とした過去の報告では発生源地の異なる腫瘍が含まれている可能性も高い。申請者は噴門部胃癌を狭義に定義し、幽門部胃癌とそれぞれの周囲非癌粘膜を対照として、酸化ストレス蓄積の指標とされるiNOS、8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OH-dG)と、酸化ストレス蓄積に伴う異常塩基除去修復酵素であるMUTYHとOGG1、ヌクレオチドプール浄化酵素であるMTH1、さらにTP53変異の関連について免疫染色法とPCR-direct sequencing法を用いて検討した。

噴門部胃癌では非癌粘膜に比べて高度に8-OH-dGが蓄積し、MUTYHとOGG1の発現は低下していた。特に低分化型癌では分化型癌よりMUTYHとMTH1の発現が低下しており、幽門部胃癌ではこのような傾向は認められなかった。OGG1は進行癌、リンパ管侵襲陽性例、リンパ節転移陽性例で有意に発現が低く、TP53変異は低分化型、MUTYH低下例で高頻度に認められた。幽門部胃癌のTP53変異はすべてトランジション型であったが、噴門部胃癌ではトランスバージョン型が50%を占めた。62歳以上、低分化型、TP53変異陽性が予後不良因子であった。以上の結果は、酸化ストレスの蓄積と塩基除去修復酵素やヌクレオチドプール浄化酵素の発現低下が噴門部胃癌、なかでも低分化型の病変形成に重要な役割を持つことを示している。低分化型の噴門部胃癌には他の胃癌の一群とは異なる分子経路が関与している可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験結果などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。