

氏 名（本籍）	八 卷 英 郎 <small>や まき ひて お</small>
学位の種類	博 士（医 学）
学位記番号	医 博 第 1 7 9 7 号
学位授与年月日	平 成 13 年 9 月 12 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 （博士課程）外科学系専攻
学位論文題目	ヒト食道扁平上皮癌細胞検体を用いた FISH 法による染色体異常の検索

（主 査）

論文審査委員	教授 里 見 進 教授 笹 野 公 伸
	教授 林 富 教授 八重樫 伸 生

論文内容要旨

ヒト食道扁平上皮癌は本邦においてその発生頻度に大きな性差が存在することが知られているが、その原因については明らかでなく、性染色体上の遺伝子の関与が予想される。また近年食道扁平上皮癌において11番染色体上の遺伝子の増幅が多いことが報告され、それらと癌の発生や予後との関連などについて研究がなされている。今回 Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法を用い XY 染色体及び11番染色体の変異を検索し発癌及び進展に関与する因子を検討した。

XY 染色体では検討した症例(30例)すべてに性染色体変異が認められ、その中でも Y 染色体の欠損が全例に認められた(1.6-86.9%平均 $22.9 \pm 22.4\%$)。この Y 染色体欠損は腫瘍発生母地である正常粘膜にはほとんど認められず、また患者の年齢及び各種病理組織学的因子との間に有意な相関は認められなかった。また X 染色体欠損は6例にのみ認められた。以上の結果より Y 染色体欠損が食道扁平上皮における一つの malignant phenotype であり、ひいては食道扁平上皮癌の発生頻度における著しい性差の原因である可能性が示唆された。

11番染色体では検討した症例(20例)すべてに変異が認められた。変異は11番染色体が減少する傾向にあるものから増加する傾向にあるものまで広範に認められたが、全症例の1細胞あたりの平均染色体数は 2.21 ± 0.31 でやや増加傾向にあることが示唆された。平均染色体数と患者の年齢及び各種臨床病理学的因子、DNA ploidy pattern の間に有意な関連性は認められなかった。以上の結果より11番染色体が食道扁平上皮癌で特異的に増加している可能性があり、その発生に何らかの関与をしている可能性が示唆された。

審査結果の要旨

食道扁平上皮癌は本邦において、その発生率に著しい性差が存在し、また男女間で予後に差があるとされているがその原因は不明であり性染色体上の遺伝子による関与も予想されている。さらに近年食道扁平上皮癌において hst-1, cyclinD1 など 11 番染色体上の遺伝子の増幅が多いことが報告され、癌の発生や予後との関連が注目されている。本研究は Fluorescence in situ hybridization (FISH) 法を用い XY 染色体及び 11 番染色体数の変異を検索し発癌及び進展に関与する因子を検討することを目的としている。

まず XY 染色体においては食道扁平上皮癌切除例、切除例より採取した正常食道粘膜、食道扁平上皮癌細胞株の検討から、食道扁平上皮癌では性染色体変異が高率に認められることを示している。その中で X 染色体の変異に比して Y 染色体変異は極めて高率で、特にすべての症例で Y 染色体欠損が認められた。この現象は腫瘍発生母地である正常粘膜にはほとんど認められず、またその頻度が年齢や各種臨床病理学的因子とまったく関連性がないことなどから、Y 染色体欠損が食道扁平上皮におけるひとつの malignant phenotype であることが示唆され、ひいては食道扁平上皮癌の発生頻度における著しい性差や予後の違いなどの男女間の特性の差異の原因である可能性を示している。

また 11 番染色体では食道扁平上皮癌切除例及び食道扁平上皮癌細胞株の検討で、11 番染色体は食道扁平上皮癌細胞において全体として増加傾向が認められ、その程度に各種臨床病理学的因子との関連は認められず、11 番染色体の増加の食道扁平上皮癌の発生への関与が示唆されると結論づけている。

食道扁平上皮癌では従来の染色体分析法による cytological study の報告は散見されるが、新鮮標本から作成した細胞診標本を用いての染色体分析の報告はこれまでにはなされておらず、様々な変異を有するヒト食道扁平上皮癌の腫瘍細胞を FISH で同時に多数検討した本研究の意義は大きいと考えられる。特に X 染色体と Y 染色体を同時に検討し両者間の変異の頻度に大きな差があるということを初めて明らかにしたことは、今後食道癌の生物学的特性を考える上で非常に興味深い。以上の理由により本研究は十分に学位に値すると考えられる。