



The spectrum of TP53 mutations in Rwandan patients with gastric cancer

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2024-12-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nzitakera, Augustin メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000264

論文審査の結果の要旨

胃がんは世界でがん死の第 3 位の原因となっており、関係する変異プロファイルを知ることは、がんの病因を推定する上で重要である。がん抑制遺伝子である *TP53* はヒトがんで最も高頻度に変異している遺伝子であり、変異による機能低下はがんの発症と予後不良に関連する。ルワンダにおいて、胃がんはがん死の第 4 位の原因となっているが、胃がんの分子病理に関する研究は皆無である。そこで申請者は、内視鏡検査中に施行した生検によって胃がんと診断された 95 例のパラフィン包埋ブロックから DNA を抽出し、PCR によって *TP53* の各エクソンを増幅後、ダイレクトシーケンス法で配列を決定した。また、ピロリ菌の感染の有無を調べるために、*ureC* 遺伝子を増幅させる PCR を行った。本研究は、浜松医科大学 (20-011)、ルワンダ大学医療保健学部 (295/2020, 310/2021) およびキガリ大学教育病院 (2/064/2020) の倫理審査委員会の承認を得て行われた。

95 例中 7 例 (7.4%) でピロリ菌の感染を認めた。一般集団でのアレル頻度が 1%未満の変異を体細胞変異とみなすと、24 例 (25.3%) に 29 個の変異を同定した。ミスセンス変異 (19 個) が最も多く、ナンセンス変異 (5 個)、フレームシフト変異 (3 個)、スプライス部位の変異 (1 個) および非同義置換変異 (1 個) が同定された。ミスセンス変異の *TP53* タンパク質はその分解が遅延することが知られているが、本研究においても、ミスセンス変異が同定された症例の免疫組織染色において、*TP53* タンパク質の集積が 17 例中 16 例で確認された。がんの病因を推定するために、変異のパターンを調べる変異シグネチャー解析を行い、ルワンダ以外の様々な人種で解析した既報と比較したところ、ルワンダの胃がん検体では、G:C>T:A 変異がより高頻度に起こっており、病因やがん化の過程が異なる可能性が示唆された。さらに、他国と共通して多い G:C>A:T 変異においては、C>T 変異の 5' 側の隣接塩基が T や C である場合が多く、シチジン脱アミノ化酵素である APOBEC が *TP53* 変異に関与している可能性も考えられた。

審査委員会では、1 遺伝子のみ解析である点や正常組織を解析していないといった限界はあるものの、ルワンダで初の胃がんのゲノム解析を行って新しい知見を得たことを高く評価した。以上により、本論文は博士 (医学) の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	才津 浩智		
	副査	杉本 健	副査	内田 千晴