

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1190号	氏名	山田 重徳
論文審査担当者	主査 菅野 祐幸 副査 佐々木 克典・森泉 哲次		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>胃癌は慢性萎縮性胃炎を背景に発生することが知られているが、発癌に至る詳細なメカニズムは不明な点が多い。非還元末端にα1,4結合型 <i>N</i>-アセチルグルコサミン(α GlcNAc)を有する <i>O</i>-グリカンは、MUC6をコア蛋白とし、胃腺粘液細胞から分泌される糖鎖でありα1,4-<i>N</i>-アセチルグルコサミン転移酵素(α4GnT)により生合成される。我々はこれまでに <i>A4gnt</i> 欠損マウスで分化型胃癌が発生することを示し(Karasawa et al. J. Clin. Invest. 2012; 122: 923-934)、α GlcNAcが胃癌抑制因子であることを報告した。</p> <p>今回我々はヒト胃粘膜に於いてα GlcNAcの発現低下が分化型胃癌発生のリスク因子となるかを検討した。</p> <p>胃粘膜定点生検を施行した <i>H. pylori</i> 陰性正常胃粘膜 67 症例、<i>H. pylori</i> 陽性萎縮性胃炎 70 例、胃体下部に発生し内視鏡切除を施行した粘膜内に限局する分化型胃癌 68 例及び未分化型胃癌 11 例に対し MUC6 と α GlcNAc の免疫染色を行い、染色性の違いを検討した。さらに慢性萎縮性胃炎でα GlcNAcの発現の無い症例とα GlcNAcが保たれている症例を抽出し Ki-67 labeling index を計算、α GlcNAcの発現が保たれている <i>H. pylori</i> 陰性正常胃粘膜の Ki-67 labeling index と比較した。その結果、山田は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">慢性萎縮性胃炎では正常胃粘膜と比較して MUC6 陽性腺管数が減少していた。慢性萎縮性胃炎と分化型胃癌周囲の非腫瘍性幽門腺に於いては MUC6 と比較してα GlcNAcの更なる発現減弱が認められた。α GlcNAcの消失した慢性萎縮性胃炎の Ki-67 labeling index は正常胃粘膜と比較して有意に高かった。 <p>これらの結果より、α GlcNAcはヒト分化型胃癌発生に関与している可能性が示唆された。胃粘膜上皮の萎縮に伴いα GlcNAcの発現が減弱し、これに伴い胃粘膜上皮の増殖能が亢進、分化型腺癌発症のリスクとなっている可能性が示唆された。今回の研究の結果はα GlcNAc欠損マウスが胃粘膜上皮の過形成を経て、分化型胃癌が発生した過程と合致する。主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			