

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	道上 祐己
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 廣田 誠一
	副査 篠原 尚
学位論文名	Effects of long-term aspirin use on molecular alterations in precancerous gastric mucosa in patients with and without gastric cancer (担癌・非担癌患者の背景胃粘膜での分子異常に対する長期アスピリン内服の効果)
論文審査の結果の要旨	
<p>最近の研究では、<i>H. pylori</i> 除菌後においても胃癌を発症することが明らかになっている。長期の低容量アスピリン (low-dose aspirin; LDA) 内服は胃癌発症リスクを低下させることが報告されており、本研究では、<i>H. pylori</i> 感染に伴い発生する前癌状態 (胃粘膜萎縮; atrophic mucosa; AM や腸上皮化生; intestinal metaplasia; IM) における発癌の分子異常に対する LDA の効果について検討を行った。</p> <p>LDA もしくは非ステロイド性消炎鎮痛剤を内服していた患者で、早期胃癌に対して内視鏡治療を受けた担癌群 (18 例)、胃癌の発生をみない胃炎群 (24 例)、また LDA を内服していない慢性胃炎群 (対照、32 例) を対象に、胃内 3 箇所から生検を行い、laser microdissection 法で AM と IM から DNA を抽出した。分子異常は、microsatellite instability、7 つの遺伝子 (<i>CDHI</i>、<i>CDKN2A</i>、<i>hMLH1</i>、<i>MINT1</i>、<i>MINT31</i>、<i>MGMT</i>、<i>RUNX3</i>) のメチル化異常、および CpG island methylator phenotype (CIMP) (3/7 個以上のメチル化) を解析した。また、胃癌発生の分子マーカー; Das-1 反応性の検討も行った。</p> <p>その結果、1) LDA を内服している胃炎群は、AM における <i>CDHI</i> 遺伝子のメチル化異常、IM での CIMP の頻度が有意に低下していた。一方 IM では LDA 内服によるメチル化の改善効果は乏しかった。2) 多変量解析では、LDA 内服は AM における <i>CDHI</i> 遺伝子のメチル化を有意に改善させた。3) 胃炎群の AM における <i>CDHI</i>、<i>MINT1</i>、<i>MINT31</i> 遺伝子のメチル化異常は、担癌群で有意に増加し、多変量解析の結果、<i>CDHI</i> 遺伝子のメチル化のみが胃癌のリスクマーカーであった。分子異常は <i>CDHI</i> 遺伝子を除き、AM より IM に高頻度に認められた。3 群間の Das-1 反応性に有意差はみられなかった。</p> <p>以上より、長期の LDA 内服は、AM における <i>CDHI</i> 遺伝子を脱メチル化することで胃癌発症リスクを低下させる可能性が示唆された。一方、IM でのメチル化の改善効果は乏しかった。また、長期 LDA 内服下では、AM の <i>CDHI</i> 遺伝子のメチル化が胃癌のリスクマーカーであると考えられた。</p> <p>本研究は、LDA が <i>CDHI</i> 遺伝子の脱メチル化を介して、胃癌発症の予防に関与していることを示唆している。臨床的にきわめて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	