

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2005.06) 2巻2号:109~117.

【消化器炎症発癌の分子機構を探る】  
遺伝子変異からみた胃癌の発生母地を探る

渡 二郎, 田中淳美, 田邊裕貴, 高後 裕

## 遺伝子変異からみた胃癌の 発生母地を探る

渡 二郎\* 田中淳美\* 田邊裕貴\* 高後 裕\*

### KEY WORDS

腸上皮化生, *Helicobacter pylori*, K-ras, MSI, LOH

### SUMMARY

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)の持続感染に関連して発生する萎縮性胃炎と腸上皮化生は分化型胃癌の precancerous lesion である。腸上皮化生においても、多くのジェネティックやエピジェネティックな変化が生じている。*H. pylori* 除菌治療によって、慢性胃炎の腸上皮化生における K-ras 変異頻度は低下し、その変異型もセレクションされる。また、ゲノム不安定性をみると microsatellite instability は早期胃癌患者での腸上皮化生に高頻度に生じ、loss of heterozygosity は進行胃癌患者の腸上皮化生に高頻度に認められる。すなわち、胃癌の発生には慢性胃炎の precancerous lesion における遺伝子異常の蓄積が関与していることが示唆された。

### はじめに

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) が発見されて以来、本菌と胃癌発症の関連性に関して多数の報告がなされてきた。その発癌のメカニズムとして *H. pylori* の感染によって生じる慢性胃炎（慢性炎症）が胃粘膜における DNA damage を引き起こし発癌の初期段階を惹起する可能性が示唆されているが、そのメカニズムは不明である。この DNA 傷害は、*H. pylori* による直接的な作用なのか？ また、慢性炎症に伴う二次的な作用なのか？ といった疑問が残る。Correa<sup>1)</sup>は、慢性萎縮性胃炎や腸上皮化生が *H. pylori* の持続感染により生じ、分化型胃癌発症の背景粘膜には萎縮性胃炎や腸上皮化生が広く存在することから、これらを precancerous lesion と考えた。しかし、*H. pylori* 感染者のうち、胃癌を発症するのは年次わずかに約 0.4% である。もし胃癌の発生母地 (precancerous lesion) を明らかにできれば、効率のよい胃癌の一次予防が可能となるであろう。

本稿では、自験例を交え遺伝子変異からみた胃癌の発生母地について概説したい。

\* WATARI Jiro, TANAKA Atsumi, TANABE Hiroki, KOHGO Yutaka / 旭川医科大学第三内科

表① *Helicobacter pylori* 除菌後の萎縮と腸上皮化生の変化：1992-2004 の review

	論文数 (N)	患者数 (N)	観察期間 (月)	改善	不変	進展
萎縮	34	1905	1~84	18	15	1
腸上皮化生	34	1961	1~84	6	27	1

(Nardone G *et al.*, 2004<sup>9)</sup>より改変引用)

## Precancerous lesion とは？

前述したように、慢性胃炎粘膜において precancerous lesion とは一般的に萎縮性胃炎や腸上皮化生と考えられており、わが国のみならず欧米においても、胃癌の発生源母地として支持されている。

萎縮性胃炎に関しては、欧米では22~37%に認められ、10年以上の経過観察でその約10%に胃癌の発症をみたとの報告がある<sup>2)3)</sup>。わが国でも、10年間にわたる多数例の前向き研究において2.2% (117/5375) に胃癌の発症例が報告された<sup>4)</sup>。また、腸上皮化生に関しても、とくに分化型胃癌の発症と関連していることが古くから報告されているが、欧米においてもわが国を含めた東南アジアにおいても、胃癌発症のリスクは5~10倍と考えられている<sup>5)~7)</sup>。2004年、胃癌多発地域である中国福建省でおこなわれた無作為比較試験の結果が報告された。それによると、除菌治療後7.5年の経過観察で、治療群と非治療群では胃癌発症率に差を認めなかったが、除菌前に胃粘膜萎縮や腸上皮化生などの precancerous lesion を認めなかった症例では、除菌によって胃癌の発症が有意に減少していた。すなわち、この結論からも萎縮性胃炎や腸上皮化生を precancerous lesion として位置づけることは妥当と思われる<sup>8)</sup>。

## 萎縮性胃炎の定義の問題点を探る

世界中の多くの臨床医は、これらの臨床結果をもとに *H. pylori* の除菌治療によって胃癌の発症が抑制できるかどうかを明らかにするため、除菌後に precancerous lesion の改善がみられるかどうかについて研究をおこなってきた。1992~2004年までの報告をみると、萎縮性胃炎は除菌治療によって改善するとする報告と不変であるとする報告がほぼ同数であるが、腸上皮化生に関して

は不変であるとするものが多い(表①)<sup>9)</sup>。このように、研究結果にばらつきがみられる原因として、①萎縮や腸上皮化生の程度が一定でない、②検討した対象年齢が一定でない、また、③検討した対象疾患が一定でない、④除菌した年齢が一定でない、⑤除菌後の観察期間が一定でない、などが考えられる。これらの問題を解決するためには、大規模な randomized control trial が必要であることはいうまでもない。

わが国では、萎縮性胃炎の診断は木村・竹本分類が一般的に用いられるが、欧米では病理診断によってなされている。萎縮性胃炎の評価は、Updated Sydney System のなかで、より客観的にスコア化できるように図示され記載されている。しかし、このような客観的指標があるにもかかわらず、萎縮性胃炎の評価は病理医間や同じ病理医でも診断時期によって結果が異なることも指摘されている。1999年5月Orlandoで世界各国の胃病理を専門とする高名な病理医に46枚の胃生検標本で萎縮性胃炎の診断をおこなったところ、その一致率( $\kappa$ 値)は0.05~0.87であったと報告された。 $\kappa$ 値の評価は0.4以下が poor agreement, 0.8以上が excellent agreement とされることから、0.05という数値は極端な診断の不一致を意味し、それは前庭部の標本で不一致率が高いという結果であった。この事実をもとに、萎縮の定義が、それまでの 'loss of glands' から 'loss of appropriate glands' へと再考され、炎症細胞浸潤が強く萎縮の正確な評価ができないものは 'indefinite for atrophy' とすることで、曖昧な診断を回避しようとする分類が提唱された。この分類を用いると、各病理医間の  $\kappa$  値は0.73~0.78へと高くなったが、それは当然の結果である。さらに、このなかで、'indefinite for atrophy' と診断された症例は *H. pylori* 除菌によって炎症が落ち着いてから、萎縮の正確な診断がなされるべきであるとされ

た<sup>10)</sup>。すなわち、このコンセンサスミーティングでの報告を冷静にとらえると、これまで多くの臨床医が研究してきた *H. pylori* の除菌によって precancerous lesion としての萎縮性胃炎が改善するか否かという議論自体が成立しなくなる。したがって、曖昧な定義の病変を議論するより、各民族間、性別によってその頻度に差はあるものの組織学的な定義が明らかな腸上皮化生だけを precancerous lesion とし、胃癌発生との関係を探っていくことが妥当であるかもしれない。

## 腸上皮化生とは？

正常の胃粘膜上皮細胞が、腸管上皮細胞の形態に変化したものである。腸上皮化生は形態学的にパネート細胞や刷子縁の有無によって完全型と不完全型に分類される。腸上皮化生の多くは、*H. pylori* の持続感染によって生じると考えられているが、その発生のメカニズムは不明である。これまで腸上皮化生部は非化生粘膜部よりも炎症の程度が軽微であり、*H. pylori* も存在しないと報告されてきた<sup>11)</sup>。その理由について、堤<sup>12)</sup>は腸上皮化生粘膜において、分泌型 IgA が優位であり secretory component 産生が活発なためであると考察し、腸上皮化生の発生は *H. pylori* の持続感染に対する生体の免疫学的適応現象であると提唱した。しかし、最近になって *H. pylori* 感染を伴った不完全型腸上皮化生粘膜が存在することも明らかとなり、腸上皮化生の発生に関しては謎が多い<sup>13)</sup>。また、ムチン形質による腸上皮化生の分類も欧米では広く用いられている<sup>14)</sup>。すなわち high iron diamine/alcian blue 染色によってシアロムチンを分泌する complete type (type I) と中性と酸性のシアロムチン (type II) やスルフォムチン (type III) を分泌する incomplete type に分類される。最近、さらにムチンコア蛋白 (MUC) の発現による分類も提唱され、それによると MUC 2 はいずれの type にも発現がみられるが<sup>15)</sup>、MUC 1, MUC 5 AC, MUC 6 は incomplete type において発現し、complete type では発現が低下しているとされた<sup>16)</sup>。また、type I の腸上皮化生と比較し MUC 1, MUC 5 AC, MUC 6 の発現している type III (incomplete type) は胃癌の発症リスクが明らかに高いことも報告されている<sup>5)6)</sup>。

## 遺伝子変異からみた胃癌の発生日地を探る

Precancerous lesion として腸上皮化生粘膜が胃癌の発生日地であることを明らかにするためには、胃癌（とくに分化型胃癌）におけるさまざまな遺伝子変異の分子病理学的解析と同時に腸上皮化生粘膜における遺伝子変異も検討しなければならない。それには、腸上皮化生部から選択的に RNA や DNA を抽出する必要がある。その方法として laser capture microdissection system が有用である (図①)。分化型胃癌の発生日には、Vogelstein らによる大腸発癌モデルのように段階的な遺伝子変異の蓄積による発癌が少なからず存在すると思われる。これまで、頻度は低いものの腸上皮化生においても胃癌と同様の遺伝子変化が報告されている (図②)<sup>17)</sup>。

近年、腸上皮化生粘膜において転写因子である *CDX1* (caudal-type homeobox) と *CDX2* が発現していることが明らかとなり、トランスジェニックマウスの胃粘膜に *CDX1* と *CDX2* を特異的に発現させると胃粘膜に腸上皮化生が誘導されることが報告された<sup>18)~20)</sup>。これらの結果から、*CDX1* と *CDX2* は腸上皮化生の原因遺伝子として注目されている。また、胃癌組織においても同様に発現していることもわかっているが<sup>21)22)</sup>、胃粘膜におけるこれらの発現自体が胃癌発生のマーカーになるとは考えにくい。最近、Mutoh ら<sup>23)</sup>は *CDX2* トランスジェニックマウスにおいて腸上皮化生粘膜から分化型胃癌が発生していることを観察し、腸上皮化生が分化型腺癌の発生日地になりうるという興味深い知見を報告した。

### 1) 腸上皮化生における遺伝子異常を探る

癌抑制遺伝子である *p53* の対立遺伝子の欠失・変異は、胃癌の組織型にかかわらず高頻度に認められる。また、癌周囲の腸上皮化生粘膜にも *p53* 変異や核内蛋白発現も同時に高頻度に認めている<sup>24)25)</sup>。そして、この *p53* 変異は type III の腸上皮化生粘膜に多いことも報告されている<sup>26)</sup>。*H. pylori* 感染により *p53* の変異はおもにエクソン 5-8 に起こり、*p53* 蛋白発現も腺底部を中心に認めるが、除菌治療によって *p53* 蛋白の発現が低下することも明らかにされた<sup>27)</sup>。

*APC* (*adenomatous polyposis coli*) 遺伝子異常も腸上

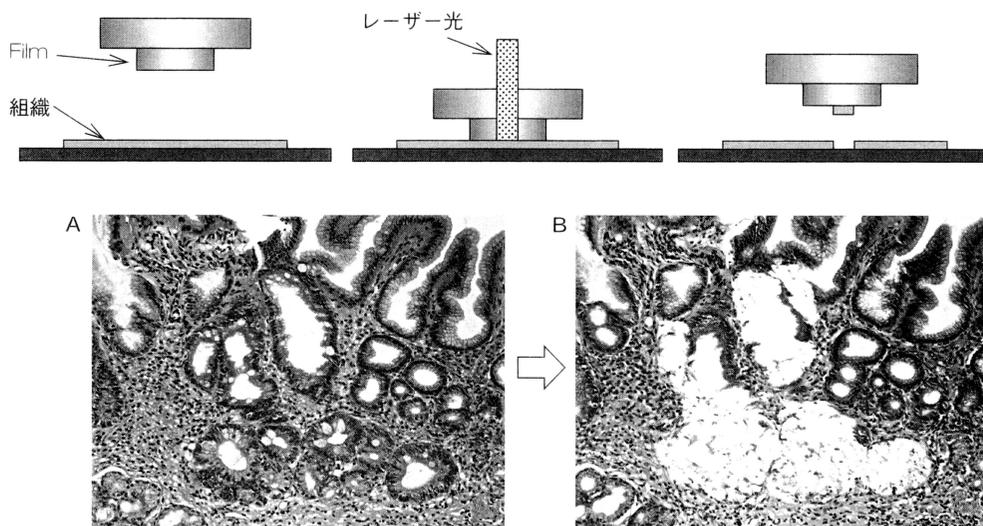


図1 Laser capture microdissection system と選択的に抽出された腸上皮化生腺管  
 A：腸上皮化生腺管を含む胃粘膜。  
 B：Laser capture microdissection system によって選択的に腸上皮化生腺管のみを抽出された胃粘膜。

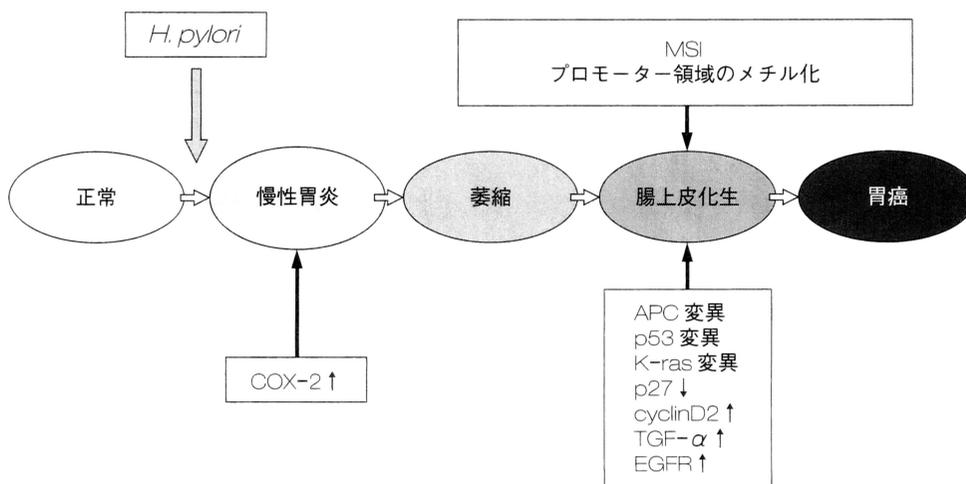
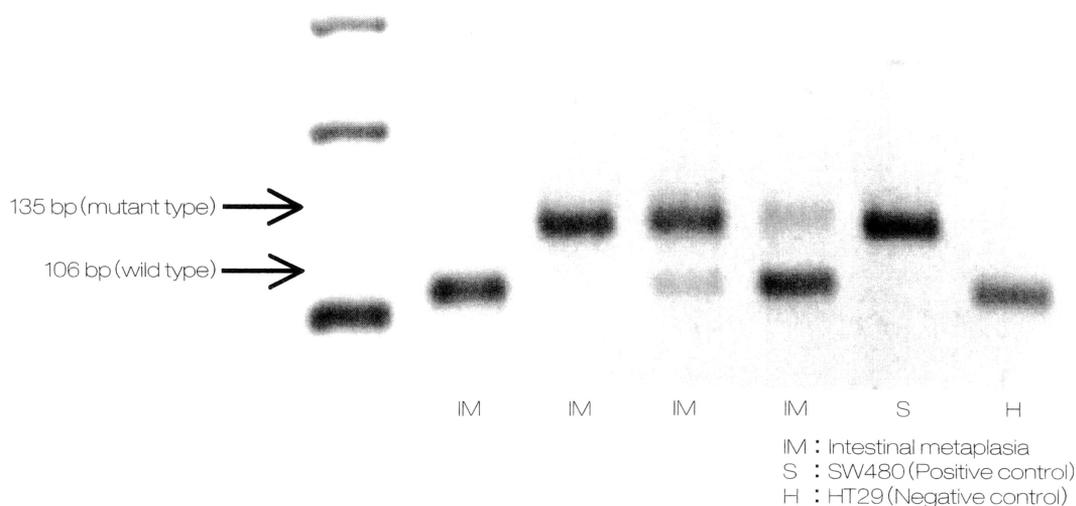


図2 *H. pylori* 感染を契機とした慢性胃炎から胃癌への多段階発癌  
 (Leung WK *et al.*, 2002<sup>17)</sup>より改変引用)

皮化生に認められる。癌の併存の有無による腺腫や異形成における *APC* 遺伝子変異を検討したところ、癌を合併しない症例では、癌を合併したものに比べて、*APC* 遺伝子変異は有意に高率であったと報告された<sup>28)</sup>。すなわち、*APC* 遺伝子変異は、胃腺腫・異形成の発生には関与するが、腺癌への進展には関与しないであろうと結論している。

胃癌における *K-ras* 点突然変異の頻度は約10%前後と低く<sup>29)~31)</sup>、また未分化型胃癌にはほとんど認められな

い<sup>29)</sup>。一方、胃癌の背景粘膜における *K-ras* 変異を検討した報告は少なく<sup>29)32)33)</sup>、さらに腸上皮化生における *K-ras* 変異を検討したものはほとんどない。われわれも分化型胃癌の *K-ras* codon 12 点突然変異を検討してみたが、これまでの報告と同様に8.1% (6/74) に変異を認めた。興味あることに、*H. pylori* 陽性担癌患者の腸上皮化生での *K-ras* codon 12 点突然変異の頻度は、わずか5.4% (4/74) であったのに対し、非担癌患者では41.7% (20/47) (図3) と有意に高頻度であった ( $p < 0.0001$ )



図③ 腸上皮化生における K-ras codon 12 点突然変異 (PCR-RFLP 法)

レーン 3~5 の腸上皮化生部において 135 bp に mutant band を認め、K-ras codon 12 点突然変異が示された。

が、この理由は明らかでない。しかし、これらの非担癌患者に対し *H. pylori* 除菌治療をおこなうと、その変異頻度は 14.6% にまで有意に低下した ( $p < 0.005$ )。Direct sequencing 法にて変異パターンを検討したところ、除菌前 ( $n=13$ ) では Gly から Ser への変異が 46.2% と最も多く、つぎに Asp が 30.8%、Cys が 23.1% であったが、除菌後 ( $n=7$ ) には Ser が 85.7% と多くを占め、他の変異パターンのほとんどは消失していた。すなわち、*H. pylori* 除菌治療によって、Ser を除く多くの K-ras 変異はセレクションされた。

## 2) 腸上皮化生におけるゲノム不安定性を探る

さまざまな遺伝子異常を引き起こす原因の 1 つに遺伝子全体の不安定化があるが、マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) もその 1 つである。すなわち、MSI 陽性の癌では、一般的な突然変異の頻度も 100~1000 倍上昇しているといわれている。MSI は DNA ミスマッチ修復遺伝子である *hMSH2* と *hMLH1* 遺伝子変異が主因と考えられ、DNA 複製の際のミスペア合成、1~4 塩基反復配列部位にスリッページを生じる。最近では *hMLH1* のプロモーター領域の DNA メチル化による遺伝子発現制御が関与していると考えられているが、このようなエピジェネティックな変化は今のと

ころ *hMSH2* には見出されていない<sup>34)~36)</sup>。最近、MSI の検出に蛍光標識したプライマーと自動シーケンサーを用いた高感度で定量的解析が可能となり、従来のオートラジオグラムでは検出困難であった MSI も検出できるようになった<sup>37)</sup>。MSI のターゲット遺伝子は、蛋白コード領域にくり返し配列がある① *TGF-β* レセプター II、*PTEN*、*IGF II* レセプター (増殖抑制信号伝達の阻害)、② *BAX*、*PTEN*、*Caspase-5* (アポトーシスの阻害)、③ *TCF4* (APC/ $\beta$ -catenin 系の転写阻害) が報告されている。これらの遺伝子のコーディング領域には (A)<sub>10</sub>、(G)<sub>8</sub> などの単一塩基のくり返し配列があり、ここで 1~2 塩基の増減がフレームシフト変異をきたすことにより、蛋白質の機能が欠損する。

背景粘膜に慢性炎症をもつ潰瘍性大腸炎では 50% 以上の頻度で MSI を認める<sup>38)39)</sup>。胃癌組織では約 10~40% に<sup>40)</sup>、また慢性胃炎を背景とした腸上皮化生粘膜においても 0~約 10% に MSI を認めるとされる<sup>41)~43)</sup>。われわれも Bethesda 基準に準じたマーカーを用いた腸上皮化生における MSI とヘテロ接合性の消失 (loss of heterozygosity : LOH) を検討した (図④)。慢性胃炎では 13.9% (5/36)、早期胃癌患者では 29.6% (8/27) に MSI を認めたが、進行胃癌ではまったく MSI を認めず (0/17)、早期胃癌患者では進行癌患者にくらべて

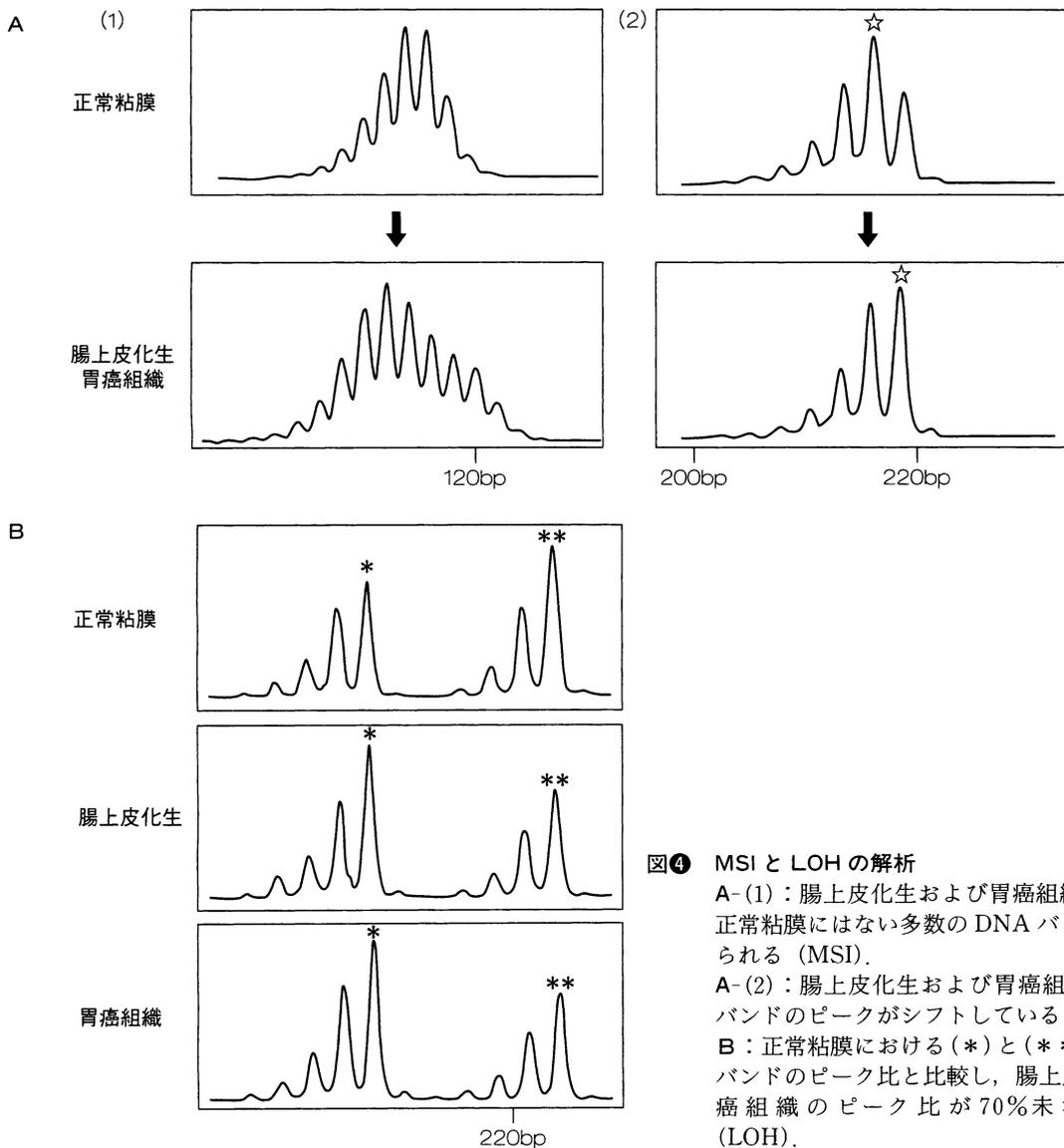


図4 MSI と LOH の解析

A-(1)：腸上皮化生および胃癌組織において正常粘膜にはない多数の DNA バンドが認められる (MSI).  
A-(2)：腸上皮化生および胃癌組織の DNA バンドのピークがシフトしている (MSI).  
B：正常粘膜における (\*) と (\*\*) の DNA バンドのピーク比と比較し、腸上皮化生と胃癌組織のピーク比が 70% 未満である (LOH).

MSI の頻度は有意に高く ( $p=0.02$ ), また慢性胃炎患者との比較でもその頻度は高い傾向があった ( $p=0.06$ ). 分化型胃癌組織において, 早期胃癌では 37.0% (10/27) に MSI を認め, 進行癌の 11.8% (2/17) に比べてその頻度は高かった ( $p=0.07$ ). さらに, 腸上皮化生における LOH は, 慢性胃炎で 11.8% (2/17) に, 早期胃癌症例では 7.4% (2/27), 進行胃癌患者では 47.1% (8/17) に認め, 進行癌患者における腸上皮化生での LOH の頻度は慢性胃炎や早期胃癌の患者にくらべて有意に高頻度であった ( $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ). 癌組織においても, 早期癌では 25.9% (7/27) に, 進行癌では 70.6% (12/17) に LOH を認め, 進行胃癌組織で高頻度に LOH が生じ

ていた ( $p=0.004$ ) (図5). 腸上皮化生と癌組織は同じ locus (D 2 S 123, D 5 S 346) に LOH を認めていた. すなわち, この結果は癌の進展に伴い, 癌組織のみならず腸上皮化生においてもゲノム不安定性は MSI から LOH へと変化していく可能性を示唆している.

また, 染色体不安定性を規定するテロメア配列とそれを制御するテロメラーゼ活性に関する報告もみられる. テロメアは, 染色体末端に存在する 5'-TTAGGG-3' の反復配列で, テロメラーゼによって合成される. 一般的に, 癌細胞はテロメラーゼの活性が認められるが, 胃癌のみならず担癌胃の腸上皮化生においてもテロメア量が減少し, テロメラーゼ活性が発現しているとの報告がある<sup>44)45)</sup>.

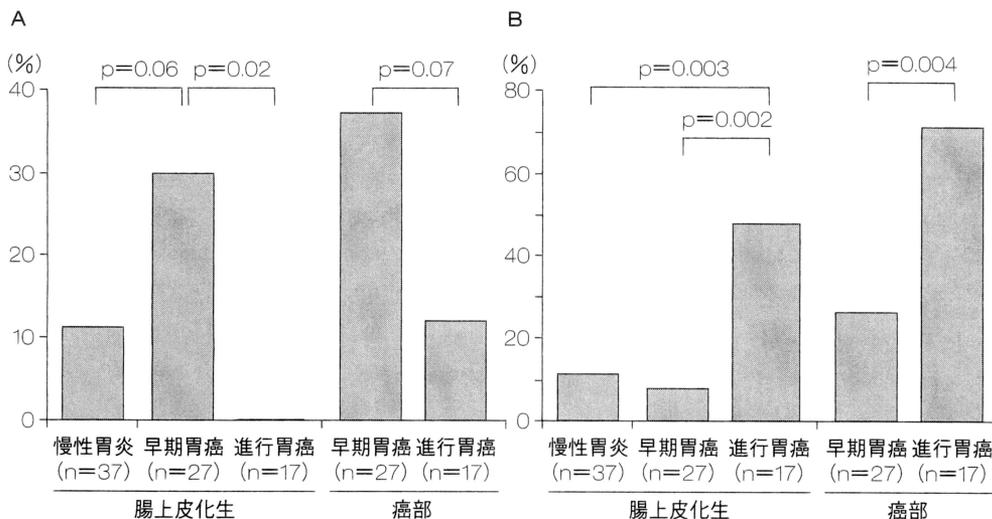


図6 慢性胃炎と胃癌における MSI と LOH の頻度

A : microsatellite instability (MSI). B : loss of heterozygosity (LOH).

## おわりに

遺伝子変異からみた胃癌の発生母地、とくに腸上皮化生について概説した。H. pylori の発見以来、多くの疫学的研究や動物実験から H. pylori 感染と胃癌発生と進展の関連性について報告されてきた。Precancerous lesion においても、すでに遺伝子異常、メチル化を介した遺伝子不活化、テロメラーゼ活性などの遺伝子変異を伴わないエピジェネティックな変化がおきていることが明らかにされている。しかし、除菌治療前後での胃粘膜の遺伝子変異を検討したものは少ない。除菌治療によって胃癌の発生が抑制されるのであれば、除菌治療前後での遺伝子変化を解明することで、遺伝子変異からみた胃癌の発生母地を明らかにできる可能性がある。そして、胃癌の発生母地が明らかになれば、それらを胃癌のリスクファクター群として、効率のよい H. pylori 除菌治療が可能となるであろう。



## 文献

- Correa P : Human gastric carcinogenesis : a multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* **52** : 6735–6740, 1992
- Cheli R, Giacosa A, Pirasso A : Chronic gastritis : a dynamic process toward cancer. In : *Precursor of Gastric Cancer*, ed by Ming SC, Praeger Scientific, New York, 1984, pp.117–129
- Borchard F : Precancerous conditions and lesions of stomach. In : *Carcinoma gastrico e lesioni precancerose dello stomaco*, eds by Rugge M, Arslan-Pagnini C, Di Mario F, Edizioni Unicopi, Milano, 1986, pp.175–210
- Inoue M, Tajima K, Matsuura A *et al* : Severity of chronic atrophic gastritis and subsequent gastric cancer occurrence : a 10-year prospective cohort study in Japan. *Cancer Lett* **161** : 105–112, 2000
- Filipe MI, Munoz N, Matko I *et al* : Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer : a cohort study in Slovenia. *Int J Cancer* **57** : 324–329, 1994
- Wu MS, Shun CT, Lee WC *et al* : Gastric cancer risk in relation to *Helicobacter pylori* infection and subtypes of intestinal metaplasia. *Br J Cancer* **78** : 125–128, 1998
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S *et al* : *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* **345** : 784–789, 2001
- Wong BC, Lam SK, Wong WM *et al* : *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China : a randomized controlled trial. *JAMA* **291** : 187–194, 2004
- Nardone G, Rocco A, Malfertheiner P : Review article : *helicobacter pylori* and molecular events in precancerous gastric lesions. *Aliment Pharmacol Ther* **20** : 261–270,

2004

- 10) Rugge M, Correa P, Dixon MF *et al* : Gastric mucosal atrophy : interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* **16** : 1249-1259, 2002
- 11) Genta RM, Graham DY : Intestinal metaplasia, not atrophy or achlorhydria, creates a hostile environment for *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* **28** : 924-928, 1993
- 12) 堤寛 : 腸上皮化生の免疫学的意義. *病理と臨床* **10** : 1258-1263, 1992
- 13) Genta RM, Gurer IE, Graham DY *et al* : Adherence of *Helicobacter pylori* to areas of incomplete intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Gastroenterology* **111** : 1206-1211, 1996
- 14) Jass JR, Filipe MI : Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology* **4** : 271-279, 1980
- 15) Ho SB, Shekels LL, Toribara NW *et al* : Mucin gene expression in normal, preneoplastic, and neoplastic human gastric epithelium. *Cancer Res* **55** : 2681-2690, 1995
- 16) Reis CA, David L, Correa P *et al* : Intestinal metaplasia of human stomach displays distinct patterns of mucin (MUC1, MUC2, MUC5AC, and MUC6) expression. *Cancer Res* **59** : 1003-1007, 1999
- 17) Leung WK, Sung JJ : Review article : intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* **16** : 1209-1216, 2002
- 18) Chawengsaksophak K, James R, Hammond VE *et al* : Homeosis and intestinal tumours in Cdx2 mutant mice. *Nature* **386** : 84-87, 1997
- 19) Silberg DG, Furth EE, Taylor JK *et al* : CDX1 protein expression in normal, metaplastic, and neoplastic human alimentary tract epithelium. *Gastroenterology* **113** : 478-486, 1997
- 20) Mutoh H, Sakurai S, Satoh K *et al* : Cdx1 induced intestinal metaplasia in the transgenic mouse stomach : comparative study with Cdx2 transgenic mice. *Gut* **53** : 1416-1423, 2004
- 21) Seno H, Oshima M, Taniguchi MA *et al* : CDX2 expression in the stomach with intestinal metaplasia and intestinal-type cancer : Prognostic implications. *Int J Oncol* **21** : 769-774, 2002
- 22) Almeida R, Silva E, Santos-Silva F *et al* : Expression of intestine-specific transcription factors, CDX1 and CDX2, in intestinal metaplasia and gastric carcinomas. *J Pathol* **199** : 36-40, 2003
- 23) Mutoh H, Sakurai S, Satoh K *et al* : Development of gastric carcinoma from intestinal metaplasia in Cdx2-transgenic mice. *Cancer Res* **64** : 7740-7747, 2004
- 24) Ochiai A, Yamauchi Y, Hirohashi S : p53 mutations in the non-neoplastic mucosa of the human stomach showing intestinal metaplasia. *Int J Cancer* **69** : 28-33, 1996
- 25) Shiao YH, Rugge M, Correa P *et al* : p53 alteration in gastric precancerous lesions. *Am J Pathol* **144** : 511-517, 1994
- 26) Wu MS, Shun CT, Lee WC *et al* : Overexpression of p53 in different subtypes of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Br J Cancer* **78** : 971-973, 1998
- 27) Morgan C, Jenkins GJ, Ashton T *et al* : Detection of p53 mutations in precancerous gastric tissue. *Br J Cancer* **89** : 1314-1319, 2003
- 28) Lee JH, Abraham SC, Kim HS *et al* : Inverse relationship between APC gene mutation in gastric adenomas and development of adenocarcinoma. *Am J Pathol* **161** : 611-618, 2002
- 29) Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y *et al* : K-ras mutation in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis in patients with and without gastric cancer. *Int J Cancer* **97** : 562-566, 2002
- 30) Lee KH, Lee JS, Suh C *et al* : Clinicopathological significance of the K-ras gene codon 12 point mutation in stomach cancer. An analysis of 140 cases. *Cancer* **75** : 2794-2801, 1995
- 31) Nanus DM, Kelsen DP, Mentle IR *et al* : Infrequent point mutations of ras oncogenes in gastric cancers. *Gastroenterology* **98** : 955-960, 1990
- 32) Tahara E, Kuniyasu H, Yasui W *et al* : Gene alterations in intestinal metaplasia and gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **6** (Suppl 1) : S97-S102, 1994
- 33) Gong C, Mera R, Bravo JC *et al* : KRAS mutations predict progression of preneoplastic gastric lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **8** : 167-171, 1999
- 34) Kang GH, Shim YH, Ro JY : Correlation of methylation of the hMLH1 promoter with lack of expression of hMLH1 in sporadic gastric carcinomas with replication error. *Lab Invest* **79** : 903-909, 1999
- 35) Fleisher AS, Esteller M, Wang S *et al* : Hypermethylation of the hMLH1 gene promoter in human gastric cancers with microsatellite instability. *Cancer Res* **59** : 1090-1095, 1999

- 36) Kang GH, Shim YH, Jung HY *et al* : CpG island methylation in premalignant stages of gastric carcinoma. *Cancer Res* **61** : 2847-2851, 2001
- 37) Tokunaga E, Oki E, Oda S *et al* : Frequency of microsatellite instability in breast cancer determined by high-resolution fluorescent microsatellite analysis. *Oncology* **59** : 44-49, 2000
- 38) Brentnall TA, Crispin DA, Bronner MP *et al* : Microsatellite instability in nonneoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res* **56** : 1237-1240, 1996
- 39) Park WS, Pham T, Wang C *et al* : Loss of heterozygosity and microsatellite instability in non-neoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Int J Mol Med* **2** : 221-224, 1998
- 40) Hayden JD, Martin IG, Cawkwell L *et al* : The role of microsatellite instability in gastric carcinoma. *Gut* **42** : 300-303, 1998
- 41) Leung WK, Kim JJ, Kim JG *et al* : Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol* **156** : 537-543, 2000
- 42) Kashiwagi K, Watanabe M, Ezaki T *et al* : Clinical usefulness of microsatellite instability for the prediction of gastric adenoma or adenocarcinoma in patients with chronic gastritis. *Br J Cancer* **82** : 1814-1818, 2000
- 43) Kobayashi K, Okamoto T, Takayama S *et al* : Genetic instability in intestinal metaplasia in a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer* **36** : 1113-1119, 2000
- 44) Tahara H, Kuniyasu H, Yokozaki H *et al* : Telomerase activity in preneoplastic and neoplastic gastric and colorectal lesions. *Clin Cancer Res* **1** : 1245-1251, 1995
- 45) Kuniyasu H, Kitadai Y, Mieno H *et al* : *Helicobacter pylori* infection is closely associated with telomere reduction in gastric mucosa. *Oncology* **65** : 275-282, 2003

わたり・じろう

---

渡 二郎 旭川医科大学第三内科講師  
 北海道生まれ。  
 専門は、消化器内科。  
 研究テーマは、慢性胃炎と発癌、大腸癌

---