

## 学位論文の内容の要旨

専攻	機能構築医学	部門	臓器制御・移植学
学籍番号	14D704	氏名	岸野 貴賢
論文題目	Integrated Analysis of DNA Methylation and Mutations in Esophageal Squamous Cell Carcinoma.		
<p>(論文要旨)</p> <p><b>【背景と目的】</b>  食道癌は、悪性度の高いがんの1つで、主な組織型は扁平上皮癌である。これまで食道癌において、<i>TP53</i>にgeneticな変異である「突然変異」が高頻度（35-84%）に認められることや、<i>CDKN2A</i>にepigeneticな変異である「DNAメチル化」が19-88%の頻度で認められ、転移、浸潤に関与しているとなどが報告されている。  しかし、これまで食道癌において同一サンプルにおけるgeneticな変異とepigeneticな変異の統合解析は行われておらず、本研究では、食道癌におけるgeneticな変異とepigeneticな変異の統合解析を行うことを目的とした。</p> <p><b>【対象と方法】</b>  サンプルは2010年9月から2013年6月までの期間に国立がん研究センター中央病院で生検された治療前の食道癌57検体と、その非癌部食道粘膜。  次世代シーケンサーを用いて、55のがん関連遺伝子における突然変異と、28のがん関連遺伝子におけるコピー数変異を解析。Infinium HumanMethylation450を用いてゲノムワイドなメチル化解析を行った。それらの結果をもとに、6つのCancer-related pathwayについて統合解析を行った。また、メチル化解析の結果からcluster解析も行った。</p> <p><b>【結果】</b>  57の食道扁平上皮癌のうち44症例（77%）において、64個の突然変異（<i>TP53</i>, <i>CDKN2A</i>, など）、24症例（42%）に35個のコピー数変異（<i>EGFR</i>の増幅、<i>CDKN2A</i>の欠失など）を認めた。メチル化解析の結果を用いたcluster解析では、DNAメチル化の蓄積する食道癌も認めるが、CIMP（CpG island methylator phenotype: CpG islandに起こる高頻度なDNAメチル化の蓄積）は示さず、がん関連遺伝子の変異との関連も認められなかった。  食道扁平上皮癌に影響の与えるシグナル経路についての統合解析では、WNT pathwayにおいては、negative regulatorのメチル化によって活性化されていた（33%）。  TP53 pathwayでは、TP53の突然変異（70%）とその下流遺伝子のメチル化によって、不活化されていた（77%）。  Cell cycle regulationでは、<i>CDKN2A</i>の突然変異（9%）、<i>CDKN2A</i>や<i>RB1</i>の欠失（32%）、<i>CDKN2A</i>や<i>CHFR</i>のメチル化（9%）によって異常を起こしていた（47%）。</p>			

**【結論】**

食道扁平上皮癌は、胃癌や大腸癌と違ったメチル化プロファイルを持ち、WNT pathwayでは、negative regulator のepigenetic変異により活性化、P53 pathwayやcell cycle regulationでは、主にgeneticな変異により不活化されていた。

掲 載 誌 名	Molecular Carcinogenesis Volume 55, Issue 12 December 2016 Pages 2077-2088		
(公表予定) 掲 載 年 月	2016年 1月	出版社(等)名	Wiley
Peer Review	④ . 無		

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。