

学位論文審査の結果の要旨

平成 30 年 2 月 5 日

審査委員	主 査	辻 晃 仁		
	副 主 査	合井田 克己		
	副 主 査	星川 広史		
願 出 者	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.			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格	・	<input type="radio"/> 不合格	(該当するものを○で囲むこと。)
<p>〔 要 旨 〕</p> <p>【背景と目的】</p> <p>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などが報告されている。</p> <p>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>【対象と方法】</p> <p>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。</p> <p>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>【結果】</p> <p>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）を認められた。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</p>				

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、CDKN2Aの突然変異(9%)、CDKN2AやRB1の欠失(32%)、CDKN2AやCHFRのメチル化(9%)によって異常を起こしていた(47%)

【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。

本研究に関する学位論文審査委員会は平成30年1月31日に行われた。

本研究は、食道扁平上皮癌の発癌機構について、genetic、epigeneticの両側面からの統合解析を行ったもので、癌抑制経路と癌経路の制御の違いを明らかにした。本研究で得られた成果は、今後の食道扁平上皮癌の発癌研究にとって意義があり、学術的価値が高い。委員会の合議により、本論文は博士(医学)の学位論文に十分値するものと判定した。

審査においては

- 1、Mutation 解析で、55の遺伝子に絞って解析した理由
- 2、p53は、がん抑制遺伝子であるが、メチル化されていない理由は?
- 3、アルコールの曝露は、咽喉頭、食道の順におこるが、食道の部位別でのp53の変異の頻度の違いは?
- 4、Cell lineのバックグラウンドの違いは?
- 5、Epigeneticな変異と、geneticな変異の間に相関関係は?
- 6、今回の研究結果からどのように臨床応用できるのか?
- 7、本研究で最も、困難であったことは?
- 8、次世代シーケンサーを使用しての実験にかかる、コストや日数は?
- 9、DNAメチル化と予後について関連はあるか?
- 10、アルコール、タバコでリスクが相関するか?
- 11、メチル化のクラスター解析において、SCCとadenoを混ぜて解析した理由は?
- 12、アルコールがp53経路の異常と相関していたが、その理由は?

などについて多数の質問が行われた。申請者はいずれにも明確に応答し、医学博士の学位授与に値する十分な見識と能力を有することが認められた。

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

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。