

審査の結果の要旨

氏名 多田智裕

本研究は大腸癌において頻度の多い、同時性・異時性を含めた大腸多発癌および大腸癌他臓器重複癌を“重複癌”として扱い、それらのこれまで十分明らかになっていない遺伝子異常の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 重複癌の発癌機序を明らかにするために、遺伝子異常である MSI 頻度、およびその臨床病理因子との関係を検討した。重複癌における MSI 頻度は 28%が MSI-high であり(5 個のマーカの内、2 個以上に MSI が存在)また、5%が MSI-low(5 個のマーカの内、1 個に MSI が存在)と高率であった。さらに、重複癌における MSI と臨床病理学的因子の検討から、MSI 陽性腫瘍では、低分化・粘液性癌の頻度が有意に高いことが示された。

2. 重複癌において高頻度に認められた MSI の機序についてさらに解析を進め、大部分の重複癌における MSI 腫瘍(75%)が *hMLH1* メチル化を示す事が示された。*hMLH1* メチル化は、重複癌において MSI の主要な原因である考えられた。

3. *hMLH1* 遺伝子のメチル化のような傍遺伝子異常が癌抑圧遺伝子不活性化における重要な役割を果たすことが示唆されていることから、これらのメチル化の影響を受けている腫瘍の概念として提唱されている、CIMP 頻度を重複癌において解析したところ、重複癌の 22%が CIMP-high(4 個のマーカの内、2 個以上にメチル化が存在)であり、また、46%が CIMP-low(4 個のマーカの内、1 個にメチル化が存在)であった。重複癌腫瘍において高頻度で CIMP 陽性腫瘍が存在することが示された。

4. CIMP と臨床病理学的因子との関係を検討し、重複癌においては、CIMP 陽性腫瘍が散発性大腸癌と比較して、左側結腸と直腸により多く存在することが示された。左側結腸と直腸における高頻度の CIMP 陽性腫瘍は、重複癌の特徴の1つである可能性

が考えられた。

以上、本論文は大腸重複癌における、遺伝子異常の特徴を、MSI 頻度・*hMLH1* 遺伝子のメチル化・メチル化の影響を受けている腫瘍の概念として提唱されている、CIMP 頻度の観点から解明した。本研究はこれまで未知に等しかった、大腸重複癌に発生における遺伝子メチル化の関与の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。