

審査の結果の要旨

氏名 風間 義弘

本研究は全大腸癌の5～15%を占めているといわれている大腸粘液癌の遺伝子異常を明らかにするため、ゲノム不安定性 (Genomic instability) すなわち Chromosomal instability (CIN) と Microsatellite instability (MSI)、及び epigenetic な変化を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 大腸粘液癌は、腫瘍部位・壁深達度の一致した大腸高分化腺癌と比べて、有意に MSI 癌の頻度が高く CIN 癌の頻度が低かった。これらより、大腸粘液癌の発癌過程は大腸高分化腺癌と比べると MSI の関与が強く、CIN の関与が弱いと考えられた。また、大腸粘液癌は有意に近位大腸において MSI 癌の頻度が高く、これより腫瘍部位により Genomic instability の関与が異なる可能性があると考えられた。

2. 大腸粘液癌において、*hMLH1* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化は MSI 癌にて CIN 癌・その他の癌と比べて有意に高頻度に認められた。これより、*hMLH1* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化が、散发性一般大腸癌と同様に大腸粘液癌でも MSI の原因であると考えられた。

3. 粘液癌において CIN 癌と MSI 癌を比較したところ、CIN 癌は MSI 癌よりも有意にリンパ節転移の頻度が高く、病期の進んだ癌が多かった。また、有意差には到らなかったが、CIN 癌の方が MSI 癌よりも予後が悪い傾向にあった。これらは、粘液癌において CIN 癌は MSI 癌と比べて、悪性度が高く予後が悪い可能性を示していると考えられた。

以上、本論文はこれまで検討があまりなされていなかった大腸粘液癌の遺伝子異常を検討したものであり、臨床的に悪性度の高い大腸粘液癌の悪性度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。