

[課程一 2]

審査の結果の要旨

氏名 田中 潤一郎

本研究は大腸 MSI 癌の存在部位と遺伝子異常の関連を明らかにするため、臨床で切除された大腸癌のサンプルを用いて、ミスマッチ修復遺伝子、癌抑制遺伝子、大腸癌で癌特異的なメチル化を高頻度に示す配列(MINT 配列)におけるメチル化の頻度と 4 種類のミスマッチ修復タンパクの発現頻度を近位大腸 MSI 癌と遠位大腸 MSI 癌で比較し、下記の結果を得ている。

1. 遠位大腸 MSI 癌と近位大腸 MSI 癌の臨床病理学的因子の検討において、遠位大腸 MSI 癌では有意に発症年齢が低いという結果が得られた。他の臨床病理学的因子(性別、T 分類、リンパ節転移の頻度、遠隔転移の頻度、TNM 病期、病理組織型)には 2 群間で差違を認めなかった。
2. 凍結標本より抽出された DNA サンプルを用いて、hMLH1, p16, MINT1, MINT2, MINT31 の異常メチル化の頻度を近位大腸 MSI 癌と遠位大腸 MSI 癌で比較検討し、いずれの遺伝子、配列においても遠位大腸 MSI 癌群でメチル化が有意に低頻度であることが示された。また、CIMP (CpG Island methylator phenotype)の頻度も同様に比較検討したところ、遠位大腸 MSI 癌群で有意に低頻度であることが示された。
3. パラフィン包埋されたサンプルを切り出し、4 種類のミスマッチ修復タンパク(hMLH1, hPMS2, hMSH2, hMSH6)の発現を検討したところ、hMLH1 の発現は、遠位大腸 MSI 癌群で有意に高頻度に保たれていることが示された。他の 3 種類のミスマッチ修復タンパクの発現には 2 群間で差違を認めなかった。
4. hMLH1 タンパクの発現が低下しているサンプルを対象として、hMLH1 遺伝子のメチル化の頻度を比較検討したところ、遠位大腸 MSI 癌群においてはメチル化の頻度が有意に低いことが示された。これより、遠位大腸 MSI 癌ではメチル化以外の機序で hMLH1 タンパクの発現が低下しているものもあると考えられた。
5. 大腸 MSI 癌において、存在部位により発症年齢、遺伝子のメチル化の頻度、ミスマッチ修復タンパク hMLH1 の発現低下の頻度が異なることを明らかにした。大腸 MSI 癌に対する化学療法において、メチル化や CIMP が陽性の症例と陰性の症例では薬剤の種類によっては感受性が異なるといわれている。また、ミスマッチ修復タンパクの発現の有無も、薬剤によっては感受性に影響があると報告されている。本研究の結果を考慮すると、遠位大腸 MSI 癌と近位大腸 MSI 癌は術後化学療法を行う際、別々に検討する必要性が示された。

以上、本論文は遠位大腸 MSI 癌において遺伝子のメチル化・CIMP の頻度が低いこと、hMLH1 タンパクの発現が保たれていること、hMLH1 の発現低下にメチル化以外の機序が関連している症例があることを明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった、大腸 MSI 癌の存在部位と遺伝子異常の関連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。