

## 審査の結果の要旨

氏名 磯村 好洋

本研究は、**CYP2C19** 遺伝子多型と胆道癌発癌との関連を示したものであり、下記の結果を得ている。

1. 消化器癌の各種細胞株を用いたスクリーニング解析により、**CYP2C19** 遺伝子多型との関連が示唆されるものとして胆道癌が候補としてあげられた。
2. 胆道癌 65 人の臨床検体を用いた解析を行ったところ、対照群 566 人との比較で **CYP2C19** 遺伝子多型の構成比率に有意差を認めた。多変量解析を行うと、胆道癌群における **EM** に対する **PM** のオッズ比は 2.74(1.29-5.87)、**EM** に対する **IM** のオッズ比は 1.51(0.79-2.96)であった。この結果より **CYP2C19** の代謝能が低下するにつれて胆道癌のリスクが増加することが示唆された。
3. 化学発癌や他の癌種において関連が多く指摘されている **CYP1A1** と **CYP2E1** の遺伝子多型についても解析を行ったが、対照群と比較して有意差を認めなかった。
4. 他癌種の代表として肝細胞癌の臨床検体を用いて同様の解析を行い比較対照したが、いずれも有意差を認めなかった。
5. 手術切除検体を用いて癌部と非癌部の **CYP2C19** 遺伝子型の比較を行ったがいずれも同一であった。また末梢血から抽出したゲノム解析の結果とも一致していた。解析対象の変異部は癌特有の体細胞変異ではなく、目的とした一塩基変異を正しく判定しているものと考えられた。

以上、本研究によって **CYP2C19** 遺伝子多型が胆道癌発癌と関連していることが判明し、**PM** が胆道癌の危険因子であることが示された。胆道癌は予後不良な悪性腫瘍である。その危険因子を同定することは、予防・早期発見のうえで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。