

学位論文内容要旨

論文題目 胆道癌における癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子

プロモーター領域のメチル化異常

指導(紹介)教授: 河田純男

申請者氏名: 戸澤智浩

胆道癌の癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子におけるプロモーター領域メチル化異常の臨床病理学的意義を明らかにするため、原発性胆道癌を対象に7種類の遺伝子プロモーター領域の異常メチル化(過メチル化)を検索した。

外科的切除された胆管癌 23 検体、胆嚢癌 9 検体、十二指腸乳頭部癌 5 検体の原発性胆道癌 37 検体より DNA を抽出し、*CHFR*、*DAP-kinase*、*E-cadherin*、*hMLH1*、*p16*、*RASSF1A*、*RUNX3* の異常メチル化を methylation-specific polymerase chain reaction (MSP) にて検出した。また、異常メチル化の状態と臨床病理学的背景との関係を検討した。

これらの遺伝子の異常メチル化の頻度は、*CHFR* 16.2%、*DAP-kinase* 21.6%、*E-cadherin* 27.0%、*hMLH1* 8.1%、*p16* 24.3%、*RASSF1A* 27.0%、*RUNX3* 56.8%であった。1 検体あたりの異常メチル化された平均遺伝子数は、胆管癌で 2.17 ± 0.28 、胆嚢癌で 0.89 ± 0.35 であり、胆嚢癌に比べて胆管癌で有意に多くの異常メチル化が認められた ($P = 0.02$)。臨床病理学的背景との関係では、*RUNX3* 異常メチル化群が非メチル化群よりも高齢であった ($P = 0.01$)。生存率は *DAP-kinase* ($P = 0.009$) あるいは *RUNX3* ($P = 0.034$) の異常メチル化群では非メチル化群に比して生存率の有意な低下を認めた。更に、多変量解析を行い、*DAP-kinase* の異常メチル化が独立した予後不良因子であることを示した (ハザード比 8.71、 $P = 0.024$)。また、異常メチル化を受けている遺伝子が2つ以上の場合、1つ以下よりも予後不良であることが明らかになった ($P = 0.037$)。

原発性胆道癌では癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子のプロモーター領域の異常メチル化が多く起こっており、特に *RUNX3* では高頻度に異常メチル化を受けていることが明らかになった。部位別に比較すると、胆管癌が胆嚢癌よりもプロモーター領域の異常メチル化を受けやすい傾向にあった。また、胆道癌においては、多くの遺伝子に異常メチル化を受けているものが予後不良な癌であることが推測された。今回検索した遺伝子の中では、*DAP-kinase* の異常メチル化が原発性胆道癌、なかでも胆管癌の独立した予後不良因子になることを明らかにした。




平成 17 年 1 月 31 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 戸澤 智浩

論文題目：胆道癌における癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子プロモーター領域のメチル化異常

審査委員：主審査委員 木村 理 
副審査委員 比中 千史 
副審査委員 若環 信丈 

審査終了日：平成 17 年 1 月 4 日

【 論文審査結果要旨 】

胆道癌の癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子におけるプロモーター領域メチル化異常の臨床病理学的意義を明らかにするため、原発性胆道癌を対象に7種類の遺伝子プロモーター領域のメチル化異常を検索した。

外科的切除された胆管癌 23 検体、胆嚢癌 9 検体、十二指腸乳頭部癌 5 検体の原発性胆道癌 37 検体より DNA を抽出し、*CHFR*、*DAP-kinase*、*E-cadherin*、*hMLH1*、*p16*、*RASSF1A*、*RUNX3* のメチル化を methylation specific polymerase chain reaction (MSP) にて検出した。また、メチル化異常の状態と臨床病理学的背景との関係を検討した。

これら遺伝子のメチル化異常の頻度は、*CHFR* 16.2%、*DAP-kinase* 21.4%、*E-cadherin* 27.0%、*hMLH1* 8.1%、*p16* 24.3%、*RASSF1A* 27.0%、*RUNX3* 56.8%であった。1 検体あたりのメチル化された平均遺伝子数は、胆管癌で 2.17 ± 0.28 、胆嚢癌で 0.89 ± 0.35 であり、胆嚢癌に比べて胆管癌で有意に多くのメチル化異常が認められた ($P = 0.02$)。臨床病理学的背景との関係では、*RUNX3* メチル化群が非メチル化群よりも高齢であり ($P = 0.01$)、*DAP-kinase* メチル化群がより低分化癌に多い結果となった ($P = 0.04$)。生存率は *DAP-kinase* ($P = 0.009$) あるいは *RUNX3* ($P = 0.034$) のメチル化群では非メチル化群に比して生存率の有意な低下を認めた。更に、多変量解析を行い、*DAP-kinase* のメチル化異常が独立した予後不良因子であることを明らかにした (ハザード比 8.71、 $P = 0.024$)。

原発性胆道癌では癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子のプロモーター領域のメチル化異常が多く起こっており、特に *RUNX3* では高頻度にメチル化を受けていることが明らかになった。部位別に比較すると、胆管癌が胆嚢癌よりもプロモーター領域のメチル化を受けやすい傾向にあった。また、*DAP-kinase* のメチル化異常は胆道癌の予後不良因子になり得ることが示唆された。

戸澤氏の研究は、胆道癌では種々の癌抑制遺伝子および癌関連遺伝子のプロモーター領域において、異常メチル化が起こっていること、胆管癌が胆嚢癌よりも遺伝子プロモーター領域の異常メチル化を受けやすいこと、*DAP-kinase* の異常メチル化が原発性胆道癌の予後不良因子となることを明らかにした貴重な研究である。審査委員会は全員が一致して戸澤氏が博士(医学)の称号を受けるのに相応しいとの結論に達した。