

別紙十一

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 菱田光洋

論文題目

Estrogen receptor 1 gene as a tumor suppressor gene
in hepatocellular carcinoma
detected by triple-combination array analysis

(トリプルアレイ法にて抽出したESR1の肝細胞癌の癌抑制遺伝子としての検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主査委員

柳野正人



委員

名古屋大学教授

後藤秀実



名古屋大学教授

委員

横井香平



名古屋大学教授

指導教授

小寺泰弘



論文審査の結果の要旨

肝細胞癌 (Hepatocellular Carcinoma, HCC) は現在でも予後不良な疾患である。今回、慢性 C 型肝炎をもつ HCC 症例の肝切除検体を使用し、トリプルアレイ法（発現アレイ、SNP アレイ、メチル化アレイ）を用いて、HCC に関する新規癌関連遺伝子の抽出を試みた。そして、HCC を切除した 48 症例を用い、定量 RT-PCR およびメチル化特異的 PCR(MSP)を行い、臨床病理学的因素と検討をした。その結果、estrogen receptor 1 (*ESR1*) を抽出した。癌部の *ESR1* のプロモーター領域は 40 例 (83.3%) でメチル化を認めた。また、発現の低下は、肝障害度、病理学的門脈浸潤、腫瘍径 2 cm 超、HBV 感染に有意に関連があった。

ESR1 は、エストロゲンレセプターの一つである estrogen receptor α (ERα) をコードしており、本実験より HCC の癌抑制遺伝子の一つと考えられ、その発現制御機序に、プロモーター領域のメチル化が関係していることが示唆された。また、トリプルアレイ法が新規癌関連遺伝子の抽出に有用であると考えられた。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. *ESR1* は、乳癌をはじめとして様々な癌で調べられているが、肝細胞癌との直接の関係についての報告はほとんどなく、また、エストロゲンの肝保護作用などの報告もあり、HCC の癌関連遺伝子候補として選択した。
2. *ESR1* のメチル化は、乳癌、卵巣癌、悪性黒色腫でも報告があり、卵巣癌では特に高率でメチル化を認めるとの報告がある。本研究でも、*ESR1* のプロモーター領域のメチル化が HCC に関連していることが示唆された。
3. エストロゲンは、肝細胞では、活性酸素、炎症誘発因子である IL-6、転写因子である AP-1 や NF-κB を抑制し、保護作用や癌化リスクの低下に関与している。*ESR1* の発現低下により、エストロゲンの作用が妨げられ、肝細胞の癌化に関連すると考えられた。

本研究は、HCC の新規癌関連遺伝子を抽出し検討するために、重要な知見を提供了した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	菱田光洋
試験担当者	主査	柳田江人 <small>柳田江人</small>	後藤秀実 <small>後藤秀実</small>	横井齊平 <small>横井齊平</small>

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. *ESRI*を癌関連遺伝子候補として選択した理由について
2. 癌と*ESRI*のメチル化との関連について
3. *ESRI*の発現低下とHCC発生の関係について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、消化器外科学一般における知識も十分に具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。