

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 高橋 崇真

論 文 題 目

Estimation of the Fraction of Cancer Cells in a Tumor

DNA Sample Using DNA Methylation

(DNA メチル化を用いた腫瘍 DNA 検体内のがん細胞含有率の測定)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委 員

後 藤 秀 義 

名古屋大学教授

委 員

小 寺 泰 弘 


名古屋大学教授

委 員

中 村 栄 男 

名古屋大学教授

指 導 教 授

柳 野 正 人 

## 論文審査の結果の要旨

今回、食道扁平上皮がん細胞でのみ、特異的に完全メチル化を示し、その他の正常細胞では完全非メチル化を示す3ゲノム領域 (*TFAP2B*, *ARHGEF4*, *RAPGEFL1*) をゲノム網羅的メチル化解析により同定し、これらの DNA メチル化レベルから腫瘍 DNA 検体内の食道扁平上皮がん細胞の含有率を測定した。DNA メチル化レベルを用いて測定したがん細胞含有率は、病理組織学的に測定したがん細胞含有率と高い相関を示したことから、本測定法の正確性が確認できた。この結果、DNA メチル化を用いて腫瘍 DNA 検体内のがん細胞含有率を測定することが可能であることが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 食道異型上皮での14種類の癌関連遺伝子のプロモーター領域のDNAメチル化についての検討では、異型上皮では、ほとんどの癌関連遺伝子でがんと同程度のDNAメチル化レベルを示していたという報告がある。これは、異型上皮の段階でDNAメチル化異常の蓄積が高度になっていることを示している。今回同定した3つのマーカー遺伝子においても、異型上皮の段階でメチル化が蓄積されている可能性がある。
2. ヒト胃がん細胞と正常胃粘膜を用いたゲノム網羅的メチル化解析では、3マーカー遺伝子のうち、*RAPGEFL1*のみが、胃がん細胞で低頻度にほぼ完全メチル化を示していた。がん種特異的にDNAメチル化する遺伝子が存在することが報告されているので、がん細胞でのみ特異的に完全メチル化を示す特別な遺伝子領域は、がん種特異的なものである可能性が考えられる。
3. 近年、多くのがん種で、がん細胞、非がん細胞で特異的にメチル化されている遺伝子領域が存在することが報告されている。他のがん種においても、がん細胞でのみ、特異的に完全メチル化を示す特別な遺伝子領域を同定すれば、そのDNAメチル化レベルから、がん細胞含有率を測定することが可能であると考えられる。
4. 腫瘍 DNA 検体内のがん細胞含有率を解析前に測定し、がん細胞含有率が非常に少ない検体を解析から除外する、あるいは、がん細胞含有率を用いて得られた実験データを補正することによって、より正確な解析が可能となると考えられる。

本研究は、DNA メチル化を用いて腫瘍 DNA 検体内のがん細胞含有率を測定した最初の報告であり、がんにおけるエピジェネティクスにおいて重要な知見を提供した。

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。

## 試験の結果の要旨および担当者

|       |      |       |       |       |
|-------|------|-------|-------|-------|
| 報告番号  | ※甲第  | 号     | 氏名    | 高橋 崇真 |
| 試験担当者 | 主査   | 後藤 秀実 | 小寺 泰弘 | 中村 肇  |
|       | 指導教授 | 柳野 和人 |       |       |

## (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. 食道異型上皮での、マーカー遺伝子領域のDNAメチル化レベルについて
2. 他のがん種でのマーカー遺伝子領域のDNAメチル化レベルについて
3. 他のがん種でもDNAメチル化レベルを用いたがん細胞含有率の測定が可能かどうかについて
4. がん研究への応用方法について

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、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。