

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 市 村 典 久

論 文 題 目

Aberrant TET1 Methylation Closely Associated
with CpG Island Methylator Phenotype
in Colorectal Cancer


(異常な TET1 のメチル化は大腸がんメチル化高集積症例と強く相関する)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

濱 嶋 信 之 


委員

名古屋大学教授

後 藤 秀 実 


委員

名古屋大学教授

若 井 建 志 

指導教授

名古屋大学教授

高 橋 雅 英 

論文審査の結果の要旨

今回我々は脱メチル化を仲介する遺伝子である *TET* 遺伝子群に着目し、脱メチル化と大腸がん CIMP (CpG Island Methylator Phenotype) 症例で認める異常な高メチル化との関連について生物学的および臨床学的見地から解析を行った。大腸がん細胞株、及び臨床検体を用いた詳細な解析から、CIMP 症例では *TET1* が DNA のメチル化によって高頻度に発現抑制されていることを見出した。さらに、*TET1* のメチル化症例は有意に高メチル化遺伝子が多く蓄積していること、及び遠隔転移症例が少ないことが明らかとなった。このことから、*TET1* のメチル化は発がん過程においてゲノムワイドなメチル化レベルを亢進させ、臨床的にも特徴的な CIMP 大腸がんの形成に寄与することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 大腸がんの中には CpG アイランドの同時多発的な高メチル化をきたす CIMP の一群が存在し、特徴的な臨床病理組織像を示すことが知られている。本研究では、古典的 CIMP マーカーとして知られている *MINT1*, *MINT2*, *MINT31*, *P16*, *hMLH1* の 5 つの遺伝子のうち、2 つ以上が 15% 以上メチル化している症例を CIMP 陽性と定義した。
2. *TET1* は 5mC を 5hmC へ変換することで、DNA の脱メチル化を仲介するタンパク質であることが知られている。よって *TET1* の発現が抑制されることで、標的遺伝子の脱メチル化が抑制され、ゲノムワイドにメチル化が亢進した可能性が示唆された。
3. 大腸がん CIMP 症例は *BRAF* の変異と *hMLH1* のメチル化を高頻度に伴う CIMP-1 と *KRAS* の変異を高頻度に伴う CIMP-2 に区別されることが知られている。*TET1* のメチル化は CIMP-1 症例の中でも、特に *BRAF* の変異を伴う症例に高集積している一方で、*hMLH1* のメチル化とは相関を認めなかった。このことから、*BRAF* 変異を伴う *TET1* のメチル化症例は、*hMLH1* のメチル化を伴わない新たな発がん過程を経て CIMP-1 大腸がんの発がんに寄与する可能性が示唆された。
4. *TET1* のメチル化症例は有意に遠隔転移が少ないことから、臨床現場においては *TET1* のメチル化は、転移予測の優れたバイオマーカーとなりうる可能性が示唆された。

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	市村典久
試験担当者	主査	濱島信之	後藤系	若井建志
	指導教授	高橋雅英		

(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. CIMPの定義について
2. 本研究におけるTET1の機能について
3. TET1のメチル化と発がんとの関連について
4. TET1のメチル化と臨床との関連について

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、顎顔面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。