

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 清水 大

論 文 題 目

Identification of intragenic methylation in the TUSC1 gene as a novel prognostic marker of hepatocellular carcinoma


(肝細胞癌における新規予後マーカーとしてのTUSC1遺伝子内メチル化の同定)

論文審査担当者

主 査


委員

名古屋大学教授

柳野 正人 

委員

名古屋大学教授

後藤 吾実 

委員

名古屋大学教授

中村 卓男 

指導教授

名古屋大学教授

小寺 泰弘 

論文審査の結果の要旨

今回、肝細胞癌における tumor suppressor candidate 1 (TUSC1) の発現およびその調節機序を検討した。肝細胞癌細胞株では、9 種中 3 種で DNA プロモーター領域 CpG island のメチル化を認め、これらの細胞株では TUSC1 mRNA 発現の著明な低下を認め、脱メチル化処理により発現の回復が確認された。94 例から得られた臨床検体を用いた検討では、非癌部組織と比べて癌部組織で有意に TUSC1 mRNA 発現が低下していた。さらに、癌部で TUSC1 DNA メチル化を有する症例では、非メチル化症例と比べて有意に TUSC1 mRNA の発現が低下しており、有意に疾患特異的生存期間が短縮していた。TUSC1 は肝細胞癌において腫瘍抑制遺伝子として働く可能性と、その発現調節機序に DNA メチル化が関与していることが示唆された。また、TUSC1 mRNA の発現低下は肝細胞癌術後の新たな予後予測マーカーとなる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 当教室でこれまでに報告してきた肝細胞癌関連遺伝子の検討結果と本研究の結果においては、対象となる患者コホートが異なるために直接的な比較検討は困難であった。本研究に対する議論を礎に、免疫組織化学染色法による各肝細胞癌関連蛋白発現の網羅的解析を行っており、予後に強く関与する単独あるいは複合的分子の同定へと発展させている。
2. 本研究の対象症例には、C 型肝炎症例が過半数を占めており、それらを除いての副次的解析は症例数がきわめて限定されるため困難であった。本邦においては、C 型肝炎症例が顕著な減少傾向を示しており、肝炎ウイルス陰性肝細胞癌症例の集積によるさらなる検討が期待される。
3. DNA メチル化やヘテロ接合性喪失が、肝細胞癌発癌において各々がどの程度で主たる因子となっているかについては、現行の共有 database からは結論付けることはできなかった。高スループットな次世代シーケンサーの普及に伴い、将来的に肝細胞癌におけるゲノム・エピゲノム異常の hot spot と頻度が明らかになってくることが期待される。
4. 臨床検体を用いた検討で、定量的 PCR 法での TUSC1 mRNA 発現量低下と、メチル化特異的 PCR での TUSC1 DNA メチル化との間に有意な相関性を認めた ($P=0.007$)。免疫組織化学染色法を良好な組織切片の得られた 35 例で行った結果、TUSC1 mRNA 発現量と TUSC1 蛋白発現パターンに相反する例はみられなかった。

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	清水 太
試験担当者	主査 有野 正太 後藤 秀実 中村 昇 指導教授 小寺 泰弘			

(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. 同様の研究体系から得られた他の肝細胞癌関連遺伝子との比較について。
2. C型肝炎の治療成績向上に伴い、今後はC型肝炎を除いた症例での検討が必要になってくと思われるがどうか。
3. 肝細胞癌の中で、DNAメチル化やヘテロ接合性の喪失など、それぞれが関与している割合はどの程度か。
4. 定量PCR、メチル化特異的PCR、免疫染色の結果は相関していたか。

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。