

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 高野 奈緒

論 文 題 目


*CCNJ* detected by triple combination array analysis as a tumor-related gene of hepatocellular carcinoma

(トリプルアレイ法を用いた肝細胞癌における新規癌関連遺伝子としての *CCNJ* 遺伝子の抽出と検討)

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

中村 孝希 

委員

名古屋大学教授

後藤 真実 

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

別紙 1-2

我々は肝細胞癌 (HCC) の発癌に関与する新規遺伝子を網羅的に探索するため、3種類のマイクロアレイを施行した (トリプルアレイ法)。具体的にはある HCC 切除検体の癌部非癌部について、Methylation アレイ, Expression アレイ, Single nucleotide polymorphism (SNP) アレイを行い、癌部/非癌部での結果を比較した。癌部特異的なメチル化、発現低下が有意にあり、SNP を認めなかった候補遺伝子リストの中から Cyclin J (*CCNJ*) 遺伝子を抽出し、HCC 細胞株、HCC 外科的切除症例 (85 例) を用いて validation を行った。またこの遺伝子異常と予後との相関について検討した。

*CCNJ* 遺伝子は臨床検体において 67 例 (78.8%) に癌部メチル化を認め、非癌部に対し癌部に有意な発現低下を認めた。さらに癌部において *CCNJ* 遺伝子のメチル化および発現低下を認めた症例では、有意な全生存期間の低下を認めたことより、*CCNJ* は HCC 外科的切除症例における新たな予後因子である可能性が示唆された。単一検体のアレイ結果から HCC の新規バイオマーカー候補を抽出できたことから、トリプルアレイ法は新規癌関連遺伝子の抽出に有用であると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 多くのサイクリンファミリーが癌遺伝子として報告されている中で、*CCNJ* 遺伝子は発癌に抑制的に機能するという結果であった点：文献的に *CCNJ* 遺伝子はショウジョウバエの胚の S 期において CDK2 と複合体として発見されている。CDK2 を阻害することで G1 期から S 期への移行を制御し、細胞周期に抑制的に働く機序が想定される。
2. マイクロアレイのもととなったのが単一の HCC 症例である点：複数のアレイ data を組み合わせることで、単一症例であっても効率的に癌関連候補遺伝子を抽出することが可能であった。この点はむしろ、このトリプルアレイ法の有用な点であると考えられる。
3. 本研究でトリプルアレイに用いた手術検体は HCV 感染症例であり、背景肝が正常であるとは言えない点：背景肝の違いによる遺伝子プロファイルの修飾を加味して考えることは今後の課題である。ただし本研究で同定した *CCNJ* 遺伝子については、その癌部でのメチル化頻度は、HCV 感染 61/85 例 (71.8%)、HBV 16/85 例 (18.8%)、非ウイルス感染 8/85 例 (9.4%) で、大きな差異は認めなかった。
4. 今後の本研究の臨床応用の可能性について：*CCNJ* 遺伝子のメチル化は、当該コホートの癌部組織において 78.8% と高い感度で確認された。他のコホートを用いた検証を待つ必要があるが、これは surgical margin のわずかな細胞塊や、血液、胆汁などに含まれるわずかな DNA を用いた癌のスクリーニング検査の際に使用するバイオマーカーとして有用である可能性がある。また HCC の予後予測因子として使用できる可能性も考えられる。

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	高野 奈緒
試験担当者	主査 柳野 正人 中村 孝 後藤 秀 指導教授 小寺 泰弘			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>CCNF</i>遺伝子の機能について</li> <li>2. 単一症例からのアレイ評価の有用性について</li> <li>3. 肝炎ウイルス感染や背景肝によるメチル化異常の評価について</li> <li>4. 今後の臨床応用の可能性について</li> </ol> <p>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。</p>				