

別紙1-1

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 栗本 景介

論 文 題 目


PAX5 gene as a novel methylation marker that predicts both clinical outcome and cisplatin sensitivity in esophageal squamous cell carcinoma

(食道扁平上皮癌において予後およびシスプラチン感受性に相関する新規メチル化遺伝子 *PAX5* 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 

名古屋大学教授

委員

中村 孝男 


名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

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

今回、最も治療が難しい固形癌の一つであり、アジアにおける食道癌のほぼ 90% を占める食道扁平上皮癌において、*PAX5* 遺伝子のメチル化が頻繁かつ腫瘍特異的に観察され、*PAX5* の発現低下と関連することを明らかにした。また、*PAX5* 遺伝子の抑制が、細胞の増殖能とシスプラチンの耐性能を上昇させることを確認し、食道扁平上皮癌患者の RFS 及び OS を悪化させる一因になると考えられた。以上の結果から、*PAX5* 遺伝子のメチル化は、食道扁平上皮癌の患者の予後を予測する因子として有用である可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 2. 今回の食道扁平上皮癌における *PAX5* QMSP 値の検討では、食道における癌占拠部位による差異は認められなかった。TCGA データベースの登録情報によれば、食道腺癌では、*PAX5* 遺伝子体部においてメチル化がみられ、その発現は過剰傾向にある。これらを踏まえると、*PAX5* の発現は、腫瘍の部位よりも、腫瘍の組織型に影響を受けると考えられた。
3. 食道扁平上皮癌はしばしば局所の再発を経験する。今回の検討では、同一患者の癌部と非癌部との *PAX5* QMSP 値の差異が確認されたが、これに加えて、胃癌等食道癌以外の疾患で食道の生検を行っている患者の検体を対照とし同様の検討を行うことで、非癌部と考えられる部分に潜む前癌病変を捉えられる可能性があると考えられた。
4. これまでに、化学療法感受性と関連がある遺伝子として、*PAX5* がプロモータ領域に直接結合することが報告されている *p53* 遺伝子や主要なグルコーストランスポーターであり、今回 *PAX5* の発現低下が発現を上昇させることを確認した *GLUT1* 遺伝子などが報告されている。これらから、*PAX5* 遺伝子のメチル化による発現低下は、野生型 *p53* を低下させるとともに、*GLUT1* の発現を上昇させ、化学療法感受性を悪化させると考えられた。今回の研究では、食道扁平上皮癌の細胞株において、*PAX5* 遺伝子をノックダウンしたところ、シスプラチンに耐性となる傾向をみせた。さらに、シスプラチン投与症例における検討でも *PAX5* 高メチル化群で予後が悪いことを確認しており、*PAX5* 遺伝子のメチル化は CDDP 耐性のバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。また、今回は切除症例が対象となっているが、食道扁平上皮癌患者で術前化学療法の対象となる患者のうち、*PAX5* 遺伝子の高メチル化群においては、シスプラチンを含まない化学療法を提供する必要性も示唆された。本研究は、食道扁平上皮癌の治療をより良いものにする上で、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	栗 本 景 介
試験担当者	主査	柳野正人	副査 ₁	中村孝男
	副査 ₂	安藤雄	指導教授	小寺泰弘
(試験の結果の要旨)				
<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"> 1. 食道における癌占拠部位によるQMSP値の違いについて 2. 食道腺癌におけるメチル化の状況について 3. 食道検体における「非癌部」と「正常部」の違いについて 4. PAX5高メチル化群におけるシスプラチン耐性と食道扁平上皮癌術前化学療法について <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>				