

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 小谷 はるる

論 文 題 目

Impact of germinal center-associated nuclear protein polymorphisms
on breast cancer risk and prognosis in a Japanese population

(日本人における Germinal center-associated nuclear protein の一塩基多型が
乳癌のリスクと予後に与える影響の検討)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

小 寺 泰 弘 

名古屋大学教授

委員

若 井 建 志 


名古屋大学教授

委員

中 羽 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

別紙 1 - 2

Germinal center-associated nuclear protein (GANP) は、mRNA 核外輸送と DNA 組換えの調節に関与するリン酸化タンパク質で、その機能より発癌への関与が考えられている。本研究では GANP の遺伝子多型が乳癌リスクや予後に関連するかについて検討した。愛知県がんセンター病院疫学研究プログラムに参加した乳癌患者 697 名と、年齢と閉経状況を適合させた非癌対照者 1,394 名を対象とし、症例対照研究を行い、GANP rs2839178 の G アレルが、乳癌患者におけるリスクの低下とより長い無病生存期間と有意に関連していることを確認した。リスクと予後との関連において一貫した方向性を示しており、GANP は散发性乳癌の発生と進行に重要である、と結論した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. GANP の多型がリスクと予後の両方に関連するのはなぜか

GANP の発現は先行研究で固形癌にヒトの神経芽細胞腫の組織において腫瘍抑制的に働くと報告される一方、他の腫瘍では逆の効果を示すという報告もあり、その意義は明らかではない。本研究は疫学的解析であり、GANP の機能を明らかにするものではない。故に GANP の機能的な点に関して議論はできない。しかし eQTL 解析を通して、イントロンに存在する多型である rs2839178 が、同じ連鎖不平衡ブロックに属し、エクソンに存在する rs2839173 と有意に関連し、乳腺組織での GANP の発現に間接的に影響し乳癌のリスクおよび予後に影響する可能性を示した。GANP の機能を明らかにするには更なる基礎的研究が必要である。

2. すでに公開されている database などで GANP の遺伝子多型に関連する情報はるか

今回 1000 人ゲノムプロジェクトで対照群の allele frequencies が日本人のそれと比較し差がないことを確認した。

GANP と疾患に関する database の情報はないが、APC 遺伝子に変異のない大腸ポリポーシスと GANP 多型に関連がみられたとする genome-wide copy number variants analysis の報告はある。しかし、GANP の多型と癌に関する報告はなく、本研究が初めてである。

また遺伝子型の発現については本文中でも論じたように eQTL 解析によって rs2839178 の SNPs が間接的に乳腺組織の GANP 発現に影響している可能性を示唆した。

3. 本研究の結果をさらに裏付けする Validation study は実施可能か

乳癌の予後を検討するには長期的な観察が不可欠で本試験では乳癌患者の観察期間の中央値は 10.1 年である。現時点で遺伝子解析の結果と乳癌の長期的な観察結果がそろっているデータセットはなく、実施困難である。

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	小谷 はるる
試験担当者	主査	小寺 泰弘	副査 ₁	若井 建志
	副査 ₂	中村 繁	指導教授	柳野 正人
(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. <i>GANPO</i>の多型がリスクと予後の両方に関連するのはなぜか 2. すでに公開されているdatabaseなどで<i>GANPO</i>の遺伝子多型に関連する情報はあるか。また遺伝子型の発現に関する情報はあるか。 3. 本研究の結果をさらに裏付けするValidation studyは実施可能か <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、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。</p>				