

氏名	戸田桂介
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第5248号
学位授与の日付	平成27年12月31日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Genetic and epigenetic alterations of netrin-1 receptors in gastric cancer with chromosomal instability (染色体不安定性をもつ胃癌におけるNetrin-1受容体群のジェネティックおよびエピジェネティック変異)
--------	---

論文審査委員	教授 岡田 裕之 教授 豊岡 伸一 准教授 大内田 守
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

DCC と UNC5C は Netrin-1 受容体であり、その発現は多くの癌種で低下が認められている。われわれは DCC、UNC5C の発現低下が胃癌の腫瘍化における重要な制御因子ではないかと考え、検討を行った。

われわれは 98 例の胃癌患者から採取された腫瘍組織、正常胃粘膜組織それぞれにおいて DCC、UNC5C の以下に述べる一連の解析を行った。L 胃癌組織における染色体不安定性 (CIN) とマイクロサテライト不安定性 (MSI phenotype、MIN) はそれぞれ LOH 解析と MSI 解析により評価を行った。また、DCC、UNC5C のプロモーター領域におけるメチル化の有無の検討も行った。DCC、UNC5C のプロモーター領域に 5% 以上のメチル化を認めた症例をメチル化陽性群と定義した場合、そのメチル化陽性群は胃癌組織でそれぞれ 45%(44/98)、32%(31/98)、正常胃粘膜組織で 9%(9/105)、5%(5/105) 認めた。LOH 解析を評価可能であった胃癌の 70%(58/83) に DCC のなんらかの異常を認め、51%(40/79) の UNC5C になんらかの異常を認めた。全体では、全解析を検討可能であった胃癌の 77%(51/66) に DCC と UNC5C の 2 つの Netrin-1 受容体にジェネティックまたはエピジェネティック異常を認めた。特に、CIN 陽性胃癌においては、その 97% に、CIN 陰性胃癌ではその 55% に DCC と UNC5C の両方の異常が認められた。

Netrin-1 受容体の発現低下は胃癌において頻度の高い異常である。本研究結果では、DCC の異常は胃癌発癌過程の早い段階から出現し、UNC5C の異常は胃癌の進行に伴って増加する。これは Netrin-1 受容体の累積する異常が胃癌の進行過程において段階的に起こるイベントであり、胃癌の腫瘍化における重要な制御因子であることを示していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

Netrin-1 受容体である、DCC と UNC5C の胃癌における発現について、胃癌患者から採取された腫瘍組織、正常胃粘膜組織において染色体不安定性 (CIN) とマイクロサテライト不安定性 (MSI phenotype、MIN) をそれぞれ LOH 解析と MSI 解析により評価しており、さらにプロモーター領域のメチル化についても詳細な実験計画に基づき検討されていた。その結果、胃癌においてそれら受容体の発現低下が認められ、それはエピジェネティックおよびジェネティックな異常により引き起こされていることが実証された。さらに DCC は胃癌発癌過程早期から出現し、UNC5C の異常は胃癌の進行に伴って増加することが示された。これら Netrin-1 受容体の累積する遺伝子異常が胃癌進行過程において段階的に起こるイベントであり、胃癌腫瘍化における重要な制御因子であることが示唆されたことは胃癌発癌のメカニズム解明に寄与するものであると認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。