

氏名	保田雪子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4467 号
学位授与の日付	平成 28 年 1 2 月 2 7 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	Human RAD 17 Polymorphism at Codon 546 Is Associated with the Risk of Colorectal Cancer (ヒトRAD17コドン546における遺伝子多型は大腸癌の危険性に関与する)
論文審査委員	教授 岡田 裕之 教授 豊岡 伸一 准教授 阪口 政清

学位論文内容の要旨

ヒト RAD17 は細胞周期チェックポイントタンパク質であり、大腸癌での過剰発現が報告されている。*hRAD17* の一塩基多型 Leu546Arg は C 端の SQ モチーフ近傍に位置し、我々はこのアミノ酸置換が ATR リン酸化に影響し、腫瘍進展に関連しているのではないかと推測し、大腸癌との関連解析を行った。日本人の大腸癌患者 212 名と非癌対照者 1142 名を対象に症例対照研究を行った。*hRAD17* Leu546Arg (rs1045051) ミスセンス遺伝子多型の遺伝子解析を SNaPshot 法によって行い、ロジスティック回帰分析で遺伝子多型頻度を比較した。Leu/Arg 型は Leu/Leu 型を対照としてオッズ比 0.68 で大腸癌リスクが有意に低かった。男性群では Arg/Arg 型は Leu/Leu 型・Leu/Arg 型を対照としてオッズ比 1.87 で大腸癌リスクが有意に高かった。喫煙及び飲酒歴での層別解析と大腸癌部位別の解析では Leu/Arg 型は少量喫煙者群でオッズ比 0.61、少量喫煙・多量飲酒者群でオッズ比 0.32、左側大腸でオッズ比 0.64、直腸でオッズ比 0.49 であり、Arg/Arg 型は多量喫煙者群でオッズ比 2.24、多量喫煙・少量飲酒者でオッズ比 2.89、男性の多量喫煙者群でオッズ比 2.53、男性の多量喫煙・少量飲酒群でオッズ比 3.10 であった。*hRAD17* コドン 546 は大腸癌リスクと関連し、Leu/Arg 型は特に直腸癌で顕著な大腸癌リスクの低減を、Arg/Arg 型は主に男性の、特に多量喫煙者で大腸癌リスクの増大を認めた。

論文審査結果の要旨

RAD17 は、大腸癌での過剰発現が報告されている細胞周期チェックポイントタンパク質であるが、本研究では *hRAD17* コドン 546 の遺伝子多型と大腸癌発癌リスクとの関連を日本人大腸癌患者と非癌対照患者とのケースコントロール研究において解析した。その結果、この多型が直腸癌リスク軽減、少量喫煙者における大腸癌リスク軽減、及び多量喫煙者における大腸癌リスク増大に関連していることを示された。*hRAD17* の遺伝子解析が、今後より大規模集団での検討により、大腸癌発症のリスクを予測するバイオマーカーとなりうることを明らかにした画期的な研究である。

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。