

氏 名	畑 七々子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 7089 号
学位授与の日付	2024 年 9 月 25 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	ADAR1 is a promising risk stratification biomarker of remnant liver recurrence after hepatic metastasectomy for colorectal cancer (ADAR1 は大腸癌肝転移切除後の残肝再発の有望なリスク層別化バイオマーカーである)
論文審査委員	教授 大塚基之 教授 平沢 晃 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

アデノシンからイノシンへの RNA 編集は、RNA (ADAR) 遺伝子ファミリーに作用するアデノシンデアミナーゼによって媒介されるプロセスである。RNA 編集は最近、ヒトの癌において調節異常のあるエピジェネティック修飾として発見された。しかし、大腸癌 (CRC) の肝転移患者における RNA 編集の臨床的意義はまだ不明である。本研究では、36 人の CRC 患者から採取した 83 の肝転移組織サンプルにおいて、RNA に作用するアデノシンデアミナーゼ (ADAR1) の発現状態の意義を系統的かつ包括的に検討することを目的とした。

ADAR1 発現レベルは、右側性、同時性、または RAS 変異型 CRC 患者から得られた肝転移組織サンプルにおいて有意に上昇していた。ADAR1 高発現肝転移は、肝転移切除後の残肝再発と有意に相関していた。ADAR1 高発現は遺残肝再発の予測因子であった (曲線下面積=0.72)。その結果、ADAR1 発現レベルは、残肝再発の臨床的に適切な予測指標となりうることを示された。ADAR1 高発現の肝転移患者には、肝転移切除後の補助化学療法が必要である。

論文審査結果の要旨

大腸癌 (CRC) の肝転移患者における RNA 編集の臨床的意義はまだ不明である。いっぽう、RNA 編集酵素であるアデノシンデアミナーゼ (ADAR1) はがんの悪性度に関連している報告がある。そこで、本研究では、CRC における RNA に作用する ADAR1 の発現状態の意義を、系統的かつ包括的に検討することを目的としておこなった。

36 人の CRC 患者から採取した 83 の肝転移組織サンプルにおいて、ADAR1 発現レベルは、右側性、同時性、または RAS 変異型 CRC 患者から得られた肝転移組織サンプルで有意に上昇していた。ADAR1 高発現肝転移は、肝転移切除後の残肝再発と有意に相関していた。ADAR1 高発現は遺残肝再発の予測因子であった。これらの結果から ADAR1 発現レベルは残肝再発の臨床的な予測指標となりうることを示された。ADAR1 高発現の肝転移患者には、肝転移切除後の補助化学療法が必要でと考えられた。

委員からは、染色の判定方法や病理医の介入の有無、ADAR1 の核・細胞質の染色の違いの意義、ADAR1 の残肝再発に関する生物学的な機能等について多数の質問が出たが、各質問の意図に応じて現時点で応えられる範囲内の回答をされた。

本研究は、ADAR1 高発現肝転移は、肝転移切除後の残肝再発と有意に相関しており、ADAR1 高発現は遺残肝再発の予測因子となりうるという重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。