岩上　志朗氏の学位論文審査の要旨

論文題目

食道扁平上皮癌におけるLINE-1のDNAメチル化異常と生命予後との関連性
(LINE-1 hypomethylation is associated with a poor prognosis of patients with curatively resected esophageal squamous cell carcinoma)

癌におけるDNAのメチル化異常には、ゲノム全体の低メチル化、遺伝子プロモーターのCpGアイランドにおける高メチル化が知られている。メチル化異常を含むエピジェネティックな変化は可逆的な性質をもつことから、癌の治療・予防法の開発における標的のひとつである。また、メチル化異常は、癌の予後予測因子としても注目されている。近年、レトロトランスポゾン long interspersed nucleotide element 1（LINE-1）のメチル化解析がゲノム全体のメチル化レベルを反映することより、大腸癌や肺癌等でLINE-1の低メチル化と生命予後の相関について報告されている。本論文では、食道扁平上皮癌におけるLINE-1メチル化レベルと、その臨床病理学的所見と生命予後との関連性について検討がなされた。

食道切除術を施行した食道扁平上皮癌217症例の検体を用いて、ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックからマクロダイセクションで小組織片を採取し、ゲノムDNAを抽出してバイサルファイト（重亜硫酸ナトリウム）処理を行った後に、選択的なプライマーを用いたパイロシークエンス法によりLINE-1の4箇所のCpG配列のメチル化解析を行った。

結果として、バイサルファイト処理およびパイロシークエンス法の再現性は高く、用いた組織検体でLINE-1のメチル化を検出できた。各症例の癌部のLINE-1メチル化レベルは、非癌部と比較して有意に低下していた。解析した217症例の癌部におけるLINE-1メチル化レベルは24.8%～91.8%であり、平均64.5%であった。さらに、癌部のLINE-1低メチル群（メチル化レベル55.5%未満）では、無病生存率および癌特異的生存率ともに有意に低かった。以上の結果から、食道扁平上皮癌の癌部でLINE-1のメチル化は低下しており、LINE-1低メチル化群の生命予後は不良であることが示唆された。

審査において、（1）LINE-1配列の特徴と遺伝子産物の機能；（2）正常と癌におけるLINE-1メチル化の状態；（3）バイサルファイト処理の効率；（4）パイロシークエンス法の特徴と応用；（5）stage Ⅰ群でLINE-1低メチル化が予後不良と相関した考察；（6）食道癌の多段階発生モデル；（7）DNAメチル化作用薬剤の選択性；（8）食道癌と胃癌の合併例；（9）LINE-1低メチル化と癌抑制遺伝子プロモーターの高メチル化との関係；（１０）パイロシークエンス法で用いたプライマー配列；（１１）本解析でのLINE-1メチル化レベルの分類法、などについて活発な質疑が行われ、申請者からは概ね適切な回答が得られた。

本論文は、食道扁平上皮癌の癌部でLINE-1のメチル化は低下しており、LINE-1低メチル化群の生命予後は不良であることを明らかにしたものであり、LINE-1メチル化解析が予後予測の指標になる可能性を示唆した点で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長　　細胞医学担当教授　　中尾 光善

審査結果

学位申請者名：岩上　志朗

専攻分野：　消化器外科学

学位論文名：食道扁平上皮癌におけるLINE-1のDNAメチル化異常と生命予後との関連性
(LINE-1 hypomethylation is associated with a poor prognosis of patients with curatively resected esophageal squamous cell carcinoma)

指導教官名：　馬場　秀夫　教授

判定結果：

㊀可　　不可

不可の場合：　本学位論文名での再審査

可　　不可

平成24年2月3日

審査委員長　細胞医学担当教授　中尾 光善

審査委員　微生物学担当教授　赤池 孝章

審査委員　病態情報解析学担当教授　安東由喜雄

審査委員　免疫識別学担当教授　西村 泰治