

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 永 田 啓 明

主論文 1 編

Genome-wide screening of DNA methylation associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma.

Oncotarget 8; 37740-37750, 2017

審 査 結 果 の 要 旨

エピジェネティクスは DNA の一次構造変化を伴わない遺伝子発現調節機構の一つとして重要であり、近年注目されている。癌におけるエピジェネティクスな異常として DNA メチル化の異常が挙げられるが、これは可塑性を持つ事から癌の治療のみならず、その存在診断、リスク診断等のバイオマーカーとしても着目されている。一方で食道扁平上皮癌は近年の集学的治療の進歩にも関わらず依然、予後不良な悪性腫瘍のひとつである。予後規定因子の一つとしてリンパ節転移が挙げられるが、他の消化管腫瘍と比して早期のリンパ節転移が高率である事が予後不良因子とされる。リンパ節転移存在診断は治療方針決定に重要であるが、これを予測する事は困難であり、高精度なバイオマーカーも存在しない。

申請者らの今回の研究は、前治療を行っていない食道扁平上皮癌切除検体 67 検体と、同標本の非癌部組織ペア検体より抽出した DNA サンプルを使用し methylation array を用いた網羅的解析によりリンパ節転移関連エピジェネティックバイオマーカー候補を同定する試みである。methylation array により、TNM 分類の N0 群と N3 群のメチル化状態の比較によって 10 候補を選出した。それらのメチル化状態をパイロシーケンス法で再検証した。その結果と、リンパ節転移の有無に関して多変量解析を行い、HOXB2, SLC15A3, SEPT9 の 3 遺伝子がリンパ節転移存在予測に影響しうる事を確認した。最後に、独立した validation コホートで 3 遺伝子のメチル化状態を確認し、特に HOXB2, SEPT9 の 2 遺伝子について、DNA メチル化異常と、リンパ節転移の有無との相関を確認した。

本研究において、検体として構造的に安定している DNA を用いている点、Genome-wide な網羅的探索により候補を選択している点、そこから比較的簡便な検査であるパイロシーケンス法での検証を行っている点、他施設検体を用いて validation study を施行している点から、HOXB2, SEPT9 の 2 遺伝子については、その DNA メチル化異常が食道扁平上皮癌のリンパ節転移存在予測における重要なバイオマーカーとなり得る可能性を強く示唆していると考えられる。

申請者らは、食道扁平上皮癌組織における HOXB2 及び SEPT9 の DNA メチル化レベルの上昇が、そのリンパ節転移の存在診断において臨床応用が大いに期待できるバイオマーカーであることを証明しており、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 11 月 16 日

審査委員	教授	田 中 秀 央	Ⓔ
審査委員	教授	奥 田 司	Ⓔ
審査委員	教授	伊 藤 義 人	Ⓔ