




学位論文審査の結果の要旨

| | | | |
|---|--------|---------|---|
| 審査区分 課・論 | 第 459号 | 氏 名 | 黒 田 明 子 |
| 審 査 委 員 会 委 員 | 主査氏名 | 山岡 吉生 |  |
| | 副査氏名 | 橋 厚 久 司 |  |
| | 副査氏名 | 坂 阿 勉 |  |
| <p>論文題目 Genomic Profiling of Submucosal-Invasive Gastric Cancer by Array-Based Comparative Genomic Hybridization (アレイ CGH 解析による粘膜下層浸潤胃癌のゲノムプロファイリング)</p> <p>論文掲載雑誌 PLoS ONE</p> <p>胃癌のゲノムコピー数異常はすでに広範囲にわたって報告されているが、早期胃癌が粘膜下層に浸潤する過程や、リンパ節転移をきたす過程に関与するゲノムコピー数異常はほとんど解明されていない。そこで、本研究では、同一腫瘍内から複数サンプルを回収し、ゲノム異常を検討した。大分大学医学部付属病院において外科的手術により切除された粘膜下層浸潤胃癌（以下、SMGC）27 症例を用いた。各症例から深達度別に 59 サンプルのゲノム DNA を回収し、アレイ CGH 解析を行った。同一症例において、対応する粘膜層部分（以下、MU）と粘膜下層部分（以下、SM）の比較（23 ペア）と、SM とリンパ節転移巣（以下、LN）の比較（9 ペア）を行った。</p> <p>当初、癌はゲノムコピー数異常が蓄積された結果、浸潤、転移していくものと予想していたが、結果はこれに反して、MU と SM、SM と LN のいずれの比較においても、ゲノムコピー数異常の数に有意差は認めなかった。さらに、粘膜下層浸潤とリンパ節転移に特徴的なゲノムコピー数異常も認めなかった。しかし、同じゲノムプロファイルを示す領域と同時に、全く違うゲノムプロファイルを示す領域も存在し、SMGC の多くは同じクローンに由来するいくつかの異種性の細胞集団で構成されていることが示唆された。転移性 SMGC と非転移性 SMGC の比較では、11q13,11q14,11q22,14q32 領域のゲノム増幅を認めまた 17q21 領域の amplification が転移した SM 部分により多く認められ、これらの領域が早期胃癌のリンパ節転移に関連していることが示唆された。</p> <p>以上の結果より、SM 胃癌が粘膜下層へ浸潤する過程において重要なのは、特異的なゲノム異常が蓄積することより、遺伝的に異なった様々な細胞集団が産生されることである、ということが結論付けられた。</p> <p>今回の研究では、症例数も少なく、多くの結果はいわゆる Negative data で、さらに有意差があった結果も、さほど顕著な差ではないため、やや結論が過剰解釈であった点は否定できない。しかし、この研究は、胃癌発症の機序を調べる上での様々なヒントを与えてくれるものであり、今後この研究の手法は様々な応用性を持つものと考えられ、審査員の合議により、本論文は学位（博士）に値するものと判定した。</p> | | | |

学 位 論 文 要 旨

氏名 黒田明子

論 文 題 目

Genomic Profiling of Submucosal-Invasive Gastric Cancer by Array-Based Comparative Genomic Hybridization

(アレイ CGH 解析による粘膜下層浸潤胃癌のゲノムプロファイリング)

要 旨

【 緒言 (目的) 】

癌遺伝子の活性化や癌抑制遺伝子の不活化は、ゲノムコピー数に異常のある染色体領域に起こりやすいと報告されている。アレイ CGH 解析によって、悪性腫瘍のゲノム異常を網羅的に解析することができる。胃癌のゲノムコピー数異常はすでに広範囲にわたって報告されているが、早期胃癌が粘膜下層に浸潤する過程や、リンパ節転移をきたす過程に関与するゲノムコピー数異常はほとんど解明されていない。本研究では、それらを解明することを目的とし、同一腫瘍内から複数サンプルを回収し、アレイ CGH 解析を行った。

【 研究対象および方法 】

大分大学医学部付属病院において外科的手術により切除された粘膜下層浸潤胃癌 (以下、SMGC) 27 症例を用いた。各症例から深達度別に 59 サンプルのゲノム DNA を回収し、アレイ CGH 解析を行った。

同一症例において、対応する粘膜層部分（以下、MU）と粘膜下層部分（以下、SM）の比較（23 ペア）と、SM とリンパ節転移巣（以下、LN）の比較（9 ペア）を行った。

[結果および考察]

当初、癌はゲノムコピー数異常が蓄積された結果、浸潤、転移していくものと予想していたが、結果はこれに反して、MU と SM、SM と LN のいずれの比較においても、ゲノムコピー数異常の数に有意差は認めなかった。さらに、粘膜下層浸潤とリンパ節転移に特徴的なゲノムコピー数異常も認めなかった。23 症例のうち 15 症例において、MU と SM で同じゲノムプロファイルを示す領域がいくつかあったが、興味深いことにそのうちの 13 症例では、全く違うゲノムプロファイルを示す領域も存在した。このことから、SMGC の多くは同じクローンに由来するいくつかの異種性の細胞集団で構成されていることが示唆された。

次に、転移性 SMGC と非転移性 SMGC のゲノム異常を比較したところ、11q13,11q14,11q22,14q32 領域のゲノム増幅を認めた。また、17q21 領域の amplification が転移した SM 部分により多く認められ、これらの領域が早期胃癌のリンパ節転移に関連していることが示唆された。

以上の結果より、SM 胃癌が粘膜下層へ浸潤する過程において重要なのは、特異的なゲノム異常が蓄積することより、遺伝的に異なった様々な細胞集団が産生されることである、ということが結論付けられた。また、11q13,11q14,11q22,14q32 領域のゲノム増幅と、17q21 領域の amplification を有する細胞集団が存在するとリンパ節転移しやすいことが示された。