

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	小林 政義
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 藤盛 好啓
	副査 鈴木 敬一郎
学位論文名	Hypermethylation of Corticotropin Releasing Hormone Receptor-2
	Gene in Ulcerative Colitis Associated Colorectal Cancer
	(潰瘍性大腸炎関連大腸癌における <i>CRHR-2</i> 遺伝子の高メチル化)
論文審査の結果の要旨	
<p>本邦において潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis; UC) を含む炎症性腸疾患患者は増加傾向にあり、それに伴う潰瘍性大腸炎関連大腸癌 (Colitis associated colorectal cancer; CACRC) も今後増加すると予想される。CACRC はびまん性に浸潤し、境界不明瞭な病変が多いため、内視鏡での発見が困難であり、早期癌発見を目的とした新しいサーベイランス法の確立が急務である。しかしながら CACRC は稀少癌であるため、発癌過程に関する詳細な研究の報告は少ない。申請者は発癌過程において DNA の CpG アイランドのメチル化が、突然変異による癌抑制遺伝子の不活化と同等に作用することに着目し、CpG アイランドのメチル化異常に焦点をあて、CACRC で起きているエピジェネティックな変化を検討した。</p> <p>2011年7月～2013年2月にかけて当院で手術を行った6例のCACRC患者(男性3例、女性3例、年齢の中央値49.5歳、全ての症例がUC発症より10年以上(17年～37年)経過)を対象とし、Infinium HumanMethylation 450KのBeadChipを用いて、腫瘍部分と背景炎症粘膜部分の45万CpGsiteのメチル化を比較、解析した。</p> <p>その結果、CACRCのメチル化パターンは背景炎症粘膜のメチル化パターンと大きく異なっていることが明らかとなった。その中でも第7染色体上のcg21773872遺伝子(Corcicotropin releasing hormone receptor-2: <i>CRHR2</i>)が、腫瘍部分では背景粘膜と比較して優位に高いメチル化を受けていることを見だし、これらのメチル化異常がCACRCの発癌に関与している可能性が示唆された。</p> <p>これまでにUCのdysplasiaにおける<i>p14</i>遺伝子のメチル化異常の報告はあるが、<i>CRHR2</i>についての報告はなく、今回の結果からCACRCの発癌機構に<i>CACR2</i>のメチル化に関与している可能性が示唆された。また他のマーカーとも組み合わせることによって、UC患者において非侵襲的な検査で発癌過程を評価し、治療方針の決定に非常に有用と考えられた。今後、UC患者の便から解析が可能となれば、非侵襲的な検査で発癌過程を評価し、治療方針の決定が行える可能性があり、臨床的にきわめて重要な研究であることから、学位論文に値すると判断した。</p>	