

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 氏名 原 裕太郎	消化器外科学教育研究分野
指導教授氏名	袴田 健一	
論文審査担当者	主 査 藤井 穂高 副 査 横山 良仁 副 査 漆館 聡志	
<p>(論文題目)</p> <p>Dual epigenetic changes in diabetes mellitus-associated pancreatic ductal adenocarcinoma correlate with downregulation of E-cadherin and worsened prognosis</p> <p>(2 型糖尿病は複数の異なる後天的遺伝子修飾機序により E-cadherin の発現を低下させ、浸潤性膵管癌の予後を悪化する)</p>		
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>浸潤性膵管癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma: PDAC) は近年世界的に増加している悪性度が高い癌腫であり、未だ 5 年生存率は 10% 以下である。特に、2 型糖尿病 (type 2 diabetes: T2D) は PDAC における予後不良因子である。T2D による PDAC の予後悪化機序として、後天的遺伝子修飾の関与がある。細胞接着因子である E-cadherin (E-cad) をコードする <i>CDH1</i> 遺伝子プロモーターのメチル化が長期 2 型糖尿病で亢進し、E-cad の発現を低下させて、PDAC の予後低下に関与することが報告されている。しかしながら、癌の増殖・転移に関わる後天的遺伝子修飾は単一ではない。プロモーターメチル化のみではなく、機能性 RNA であるマイクロ RNA (miR) の発現変化も含まれる。T2D によりこれら後天的遺伝子修飾因子が互いにどのように関与するか未だ明らかになっていない。これらを明らかにすることにより、T2D による PDAC 予後悪化機序を明らかにし、新しい診断法、治療法の確立の可能性がある。そこで今回、PDAC の外科手術材料を用いて、臨床病理組織学的変化と <i>CDH1</i> プロモーターメチル化、miR の発現変化についてどのような相関があるか検討を加えた。</p> <p>その結果、miR-100-5p 高値および <i>CDH1</i> プロモーターメチル化症例は、それぞれ独立して全生存期間と無病生存期間を有意に短縮させた。T2D における PDAC の予後悪化には、<i>CDH1</i> プロモーターメチル化と miR-100-5p を介した E-cad 発現制御が関与していると考えられた。また、<i>CDH1</i> プロモーターメチル化には T2D の罹患期間が関与する一方で、miR-100-5p の発現上昇には高血糖が関与する可能性が示唆された。これらの結果は、罹患期間および血糖値という T2D の異なる機序を介した後天的遺伝子修飾が PDAC の予後に影響しており、後天的遺伝子修飾を利用した新規治療法や予後を規定するバイオマーカーになり得る可能性があることを示すものであり、学位授与に値する。</p>		
公表雑誌等名	The Journal of Pathology: Clinical Research	