

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 消化器外科学研究分野 齋藤 傑
指導教授氏名	袴田 健一
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 藤井 穂高 副 査 横山 良仁
<p>(論文題目)</p> <p>Worsened outcome in patients with pancreatic ductal carcinoma on long-term diabetes: association with E-cadherin1 (CDH1) promoter methylation (2型糖尿病長期罹患により膵導管癌患者の予後は増悪する: E-cadherin1 (CDH1)プロモーター領域のメチル化との関連)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>2型糖尿病は、膵導管癌(膵癌)発症の危険因子とされているが、その分子機序は解明されていない。一方、エピジェネティック遺伝子制御として知られるDNAメチル化が、癌の発症・進展に関与していることが証明されつつある。メチル化誘導因子の活性酸素種や炎症性サイトカインは、2型糖尿病により産生が亢進するが、DNAメチル化と2型糖尿病合併膵癌の病態との関連を検討した研究はこれまでに行われていない。</p> <p>そこで申請者は、外科手術材料・剖検材料の膵組織を用いて、癌組織・癌近傍の非腫瘍性膵組織におけるCDKN2A (P16), CDH1 (E-cadherin1)遺伝子プロモーター領域におけるメチル化を解析し、患者病態との関連を検討した。その結果、次の結果を得た。</p> <p>(1) 2型糖尿病長期罹患群では、低分化型の膵癌が多く、遠隔転移も増加していた。</p> <p>(2) メチル化解析では、CDKN2Aメチル化が、2型糖尿病長期罹患群の膵癌組織で増加していた。一方、CDH1メチル化は、2型糖尿病長期罹患群の膵癌組織に加えて、癌近傍非腫瘍性膵組織においても増加していた。</p> <p>(3) 免疫組織化学的には、2型糖尿病長期罹患群の膵癌組織および癌近傍非腫瘍性膵組織で、CDH1 (E-cadherin1)発現が低下していた。</p> <p>以上の検討より、2型糖尿病長期罹患群では、CDH1メチル化によるCDH1 (E-cadherin1)発現の低下が膵癌組織の浸潤能増加に影響を及ぼし、膵癌患者の予後不良と関連していることが解明された。</p> <p>本論文は、E-cadherin1 (CDH1)プロモーター領域のメチル化に焦点をあて、2型糖尿病長期罹患により膵導管癌患者の予後が増悪することを証明し、膵癌の高悪性度形質の機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Scientific Reports 2017; 7: 18056. doi:10.1038/s41598-017-18438-z.