

氏名	池田雅彦
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 1820 号
学位授与の日付	平成10年9月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Close Correlation between Mutations of <i>E2F4</i> and <i>hMSH3</i> Genes in Colorectal Cancers with Microsatellite Instability (Microsatellite Instabilityを示す大腸癌における <i>E2F4</i> と <i>hMSH3</i> 遺伝子変異の相関)
論文審査委員	教授 辻 孝夫 教授 難波 正義 教授 関 周司

学位論文内容の要旨

消化器癌において、破綻したミスマッチ修復遺伝子による microsatellite instability (MI) の標的遺伝子として、細胞周期制御に関わる転写活性因子 E2F4 が癌化に関わる標的遺伝子であることを発見した。E2F4 は coding exon に 13 個の連続した CAG repeat を持つ。我々は、MI 陽性率を算出した大腸癌 32 例の DNA を用い、MI 強陽性群 18 例と弱陽性群 14 例に分け、E2F4 の CAG repeat の解析を行なった。強陽性群の 61% で同部が癌特異的に変異していた。一部の検索で hMLH1 と hMSH2 に変異を認めなかったため、hMSH3 及び hMSH6 変異を検討したところ、強陽性群では hMSH3 の 67% に、hMSH6 の 1 例に変異を認めた。hMSH3 変異例の 75% で E2F4 も変異しており、両変異は統計学的に有意に相関した。弱陽性群では何れの遺伝子変異も認めなかった。E2F4 以外の CAG repeat も検索したが、癌特異的変異率は低く、E2F4 変異との相関も認められなかった。従って、MI 陽性大腸癌では、hMSH3 変異と、それに強く相関した E2F4 変異がその発癌に関与している可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、消化器癌において、破綻したミスマッチ修復遺伝子による microsatellite instability (MI) の標的遺伝子として、細胞周期制御に関わる転写活性因子 E2F4 が癌化に関わる標的遺伝子であることを発見したことの応用研究である。すなわち、E2F4 は coding exon に 13 個の連続した CAG repeat を持ち、MI 陽性率を算出した大腸癌 32 例の DNA を用い、MI 強陽性群 18 例と弱陽性群 14 例に分け、E2F4 の CAG repeat の解析を行うと、強陽性群の 61% で同部が癌特異的に変異し、強陽性群では hMSH3 の 67% に、hMSH6 の 1 例に変異を認め、これらのことから、MI 陽性大腸癌では、hMSH3 変異と、それに強く相関した E2F4 変異がその発癌に関与しているとのさらなる新知見を得ている。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。