

氏名	永 坂 岳 司
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 号
学位授与の日付	平成16年3月25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	Hypermethylation of O ⁶ -Methylguanine-DNA Methyltransferase Promoter May Predict Nonrecurrence after Chemotherapy in Colorectal Cancer Cases （O ⁶ -メチルグアニン-DNAメチルトランスフェラーゼのプロモーター のメチル化は抗癌剤投与後の大腸癌患者の無再発を予測する）
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 谷本 光音 教授 白鳥 康史

学位論文内容の要旨

MGMT は DNA の O6 グアニンから変異基質または毒性基質を取り除く DNA 修復タンパク質である。それゆえに、DNA をアルキル化させる基質の突然変異、腫瘍形成、細胞毒性効果から細胞を守る主要なタンパク質と広く認知されている。MGMT 遺伝子の発現は、そのプロモーター領域のメチル化により制御されている。我々は外科的根治切除を施行された90症例に対し、MGMT のメチル化、および術後抗癌剤使用の有無による生物学的特徴の検討を行った。多変量解析により adjust された結果、MGMT にメチル化を持たない大腸癌群は MGMT にメチル化を持つ大腸癌群よりも4.4倍の危険率で再発する傾向が認められた。また MGMT にメチル化を持たない大腸癌群で術後抗癌剤を投与された群は投与されなかった群に対し5.3倍の危険率で再発する傾向が認められた。このように MGMT のメチル化は大腸癌患者の予後や抗癌剤投与の適応を予測する因子となりえる可能性が認められた。

論文審査結果の要旨

本研究は外科的根治切除を受けた90例の大腸癌患者に関して、腫瘍におけるMGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) 遺伝子プロモーターのメチル化及び術後抗癌剤使用の有無と患者の予後、特に大腸癌再発との関連を検証したものである。MGMT 蛋白質はDNA上のアルキル化グアニンのアルキル基を除去する修復酵素で、本遺伝子の発現はプロモーター領域のメチル化によって制御されていることが知られている。

本研究者はMGMT プロモーター領域のメチル化とDukes' stage が逆相関を示す事実を初めて発見した。さらに本研究者は多変量解析により、MGMT にメチル化を持たない大腸癌群はメチル化を持つ大腸癌群より4.4倍の危険率で再発する傾向を認め、また、MGMT にメチル化を持たない大腸癌群で術後抗癌剤を投与された群は投与されなかった群に対して5.3倍の危険率で再発する傾向を認めた。本研究においてMGMT のメチル化を伴う大腸癌患者の再発率が、術後抗癌剤を使用した場合にも、メチル化を伴わない患者群よりも有意に低いという予想外の結果が確認された。

以上のように、本研究はMGMT 遺伝子プロモーターのメチル化が大腸癌の予後に重要な影響を与え、特に術後抗癌剤の投与に考慮すべき点があることを指摘したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。