

氏名	山 本 寛 斉
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 2851 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Single nucleotide polymorphisms in the <i>EXO1</i> gene and risk of colorectal cancer in a Japanese population (日本人における <i>EXO1</i> 遺伝子の SNP と大腸癌リスクの関連についての解析)
論文審査委員	教授 白鳥康史 教授 田中紀章 助教授 猶本良夫

学位論文内容の要旨

EXO1 は RAD2 ヌクレアーゼファミリーの一員であり、DNA の複製、修復や組み換えにおいて機能している。我々は *EXO1* 遺伝子の exon 10 (T439M) と exon 13 (P757L) における一塩基多型 (SNP) が大腸癌の発症、進展、転移と関連しているか検討した。T439M では *Thr/Met* (OR = 2.03, 95% CI, 1.04-3.98)、*Thr/Met* 及び *Met/Met* (OR = 2.37, 95% CI, 1.23-4.56) のオッズ比 (年齢・性別・喫煙状況で調整) が *Thr/Thr* に対し有意に上昇していた。P757L では *Leu/Leu* のオッズ比が *Pro/Leu* 及び *Pro/Pro* に対して有意に減少していた (OR = 0.398, 95% CI, 0.183-0.866)。 *Leu/Leu* のオッズ比は *Pro/Leu* に対しても有意に減少していた (OR = 0.373, 95% CI, 0.164-0.850)。各々の SNP で共にリスクの高い遺伝子型 (T439M における *Thr/Met* 及び *Met/Met*、P757L における *Pro/Leu*) を持つ群では、共にリスクの低い遺伝子型を持つ群に比べて OR はさらに上昇した (OR = 4.95, 95% CI, 1.56-15.7)。マイクロサテライト不安定性 (MSI) 解析では共にリスクの高い遺伝子型を持つ群が共にリスクの低い遺伝子型を持つ群よりも MSI 陽性の腫瘍の頻度が高い傾向を認めた (有意差なし)。これは *EXO1* 遺伝子の SNP と大腸癌との関連を示す最初の報告である。患者群において *EXO1* の SNP は臨床病理学的特徴とは関連を認めなかった。

論文審査結果の要旨

EXO1 遺伝子の exon10 (T439M) と exon13 (P757L) における一塩基多型 (SNP) が大腸癌の発症、進展、転移と関連しているか検討した。T439M では *Thr/Met* (OR = 2.03, 95% CI, 1.04-3.98)、*Thr/Met* 及び *Met/Met* (OR = 2.37, 95% CI, 1.23-4.56) のオッズ比 (年齢・性別・喫煙状況で調整) が *Thr/Thr* に対し有意に上昇していた。P757L では *Leu/Leu* のオッズ比が *Pro/Leu* 及び *Pro/Pro* に対して有意に減少していた (OR = 0.398, 95% CI, 0.183-0.866)。 *Leu/Leu* のオッズ比は *Pro/Leu* に対しても有意に減少していた (OR = 0.373, 95% CI, 0.164-0.850)。各々の SNP で共にリスクの高い遺伝子型 (T439M における *Thr/Met* 及び *Met/Met*、P757L における *Pro/Leu*) を持つ群では、共にリスクの低い遺伝子型を持つ群に比べて OR はさらに上昇した (OR = 4.95, 95% CI, 1.56-15.7)。マイクロサテライト不安定性 (MSI) 解析では共にリスクの高い遺伝子型を持つ群が共にリスクの低い遺伝子型を持つ群よりも MSI 陽性の腫瘍の頻度が高い傾向を認めた (有意差なし)。EXO1 遺伝子の SNP と大腸癌との関連を示す報告である。

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。