

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 吉田 一博 |
| 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 5402 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 28 年 9 月 30 日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当) |

| | |
|--------|---|
| 学位論文題目 | Expansion of epigenetic alterations in <i>EFEMP1</i> promoter predicts malignant formation in pancreatobiliary intraductal papillary mucinous neoplasms (<i>EFEMP1</i> プロモーター領域におけるエピジェネティック変異の蓄積は胆膵型膵管内乳頭状粘液性腫瘍の悪性を予測する) |
|--------|---|

| | |
|--------|-----------------------------|
| 論文審査委員 | 教授 岡田 裕之 教授 那須 保友 准教授 片山 博志 |
|--------|-----------------------------|

学位論文内容の要旨

胆膵型膵管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMNs)における特異的な遺伝子異常や異常メチル化遺伝子の存在に対する限定的な理解はあるものの、発癌過程における特定の遺伝子プロモーター領域内での CpG ジヌクレオチドのメチル化が進展するかどうかといった現象に対する検証は行われていない。我々は、他癌腫において報告されている *EFEMP1* のプロモーター領域における DNA メチル化の進展と IPMN の腫瘍進行の相関性について検証を試みた。

65 例の IPMN と 30 例の正常膵組織を対象に解析を行い、IPMN は病理学所見を基に、31 例の軽度異型、11 例の高度異型、23 例の IPMN 関連浸潤癌の 3 つのサブグループに分類した。*KRAS* 及び *GNAS* の遺伝子変異は Sanger sequencing 法で解析し、*EFEMP1* のプロモーター領域内における region 1 と region 2 の異なる 2 領域のメチル化 status は fluorescent high-sensitive assay for bisulfite DNA (Hi-SA 法)を用いて解析した。*EFEMP1* 蛋白の発現は免疫組織学的染色法で評価した。

KRAS 遺伝子変異は、軽度異型の 39%、高度異型の 55%、浸潤癌の 70%に認められた。また、*GNAS* 遺伝子変異は、軽度異型の 32%、高度異型の 55%、浸潤癌の 22%に認められた。*EFEMP1* のプロモーター領域の region 1 または region 2 いずれかの領域におけるメチル化は、軽度異型の 84%、高度異型の 91%、浸潤癌の 87%に認められた。しかしながら、同時に region1、2 でメチル化が認められた (extensive methylation) のは、浸潤癌の 35% のみに認めた。免疫染色では、extensive methylation を呈した IPMN 8 例中 5 例で細胞外器質における *EFEMP1* 蛋白の発現は低下していた。また、非メチル化または部分メチル化を呈した IPMN 57 例中 20 例も細胞外器質における *EFEMP1* 蛋白の発現は低下しており、extensive methylation と細胞外器質における *EFEMP1* 蛋白発現の低下との明らかな統計的有意差は見いだせなかった。更に、*EFEMP1* のメチル化の進展は特に *GNAS* 変異をもたない浸潤癌に認められ disease free survival とも関連があった。

EFEMP1 のプロモーター領域におけるメチル化の進展は腫瘍進展に伴い段階的に広がるという性質を認める。この性質を検出することにより、浸潤癌を IPMN から区別することが可能となる。

論文審査結果の要旨

本研究は胆膵型膵管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMNs)において *EFEMP1* のプロモーター領域における DNA メチル化進展と IPMN の腫瘍進行の相関性についての検証である。

EFEMP1 のプロモーター領域の region 1 と region 2 いずれかの領域におけるメチル化は IPMN の異型度にかかわらず高頻度に認められたが、同時に両領域にメチル化が認められたのは浸潤癌例のみであった。また、異型度の進展とともに region 2 から region 1 に異常メチル化が進展する傾向が認められた。以上より、本研究は *EFEMP1* のプロモーター領域のメチル化進展が、IPMN 浸潤癌を予測する有用なマーカーとなりうる可能性が示唆された価値ある研究である。

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。