

氏名	戸嶋 俊明
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 6744 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 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	Genomically stable gastric cancer characterized by hypomethylation in Wnt signal cascade (Wnt 経路関連遺伝子群の低メチル化を特徴とするゲノム安定性胃癌)
論文審査委員	教授 阪口政清      教授 豊岡伸一      准教授 大内田 守

#### 学位論文内容の要旨

胃癌は、EB ウイルス (EBV)、マイクロサテライト不安定性 (MSI-high)、染色体不安定性 (CIN)、ゲノム安定性 (GS) の 4 亜型に分類される (TCGA 分類)。本研究では、この 4 亜型に関するエピジェネティックな特徴を 23 遺伝子座のメチル化の有無等の解析によって明らかにすることを試みた。胃癌 98 例とその正常胃粘膜を解析とした。98 例は、その分子的特徴から MSI=13%、EBV=7%、CIN=53%、GS=27%に分類された。組織学的特徴では、MSI-high/GS に低分化腺癌が多く、特に、GS では印環細胞癌を多く認めた。23 遺伝子座のメチル化を調べたところ、18 遺伝子座が癌組織で有意に高メチル化されていた。この 18 遺伝子座のクラスター解析により、GS 胃癌の多くは Wnt 経路に属する 3 遺伝子座に低メチル化を認めることが示された。この 3 遺伝子座を Wnt 関連遺伝子座と定義し、スコア解析を行ったところ、Wnt 関連遺伝子座の平均メチル化スコアは、GS 胃癌、中でも印環細胞癌において最も低かったのに対し、他の 15 遺伝子座の平均メチル化スコアは、他亜型と差を認めなかった。以上から、GS 胃癌は、特に印環細胞癌において、Wnt 経路関連遺伝子の低メチル化を明確な特徴として持つ可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

胃がんは病理学的な分類がなされていたものの、どの様に異なるのか科学的根拠に基づいた明確な分類がなされていなかった。最近エピジェネティックの特徴をふまえて TCGA 分類から B ウイルス (EBV)、マイクロサテライト不安定性 (MSI-high)、染色体不安定性 (CIN)、ゲノム安定性 (GS) の 4 亜型に分類されるようになった。これらの中で GS に関してはまだ分類上不明確なことが多い。そこで、本研究では GS に着目し、その特徴を DNA のメチル化の視点から明らかにすることを目指した。研究から、GS 胃癌は、特に印環細胞がんにおいて、Wnt 経路関連遺伝子 (SFRP1/2 と APC) の低メチル化を明確な特徴として持つことを新たに見出すにいたった。この特性は GC における予後の違いを区別する有用な情報となりうる。

委員からは、サンプルの調製法や実験法、そして評価法についてのテクニカルなこと、GS の今回明らかになった特性を示す理由について、GS の起源となる細胞について、メチル化と実際の遺伝子発現・タンパク質発現に相関性があるかについて等の質問があったが、本人の知見や他からの情報から、自身の考えを的確に述べ、きちんと説得力を持って回答した。また、研究者は今回の論文データに加え、がん患者における circulating DNA のメチル化解析のデータも取得し、診断の有用な情報が得られつつ有ることも述べられた。このことから、さらなる研究の発展が期待される。

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。