

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1350 号	氏名	音琴 哲也
審査担当者	主査	三浦 克志	(印)
	副主査	赤木 由人	(印)
	副主査	大島 孝一	(印)
主論文題目： Profiling chromosomal-level variations in gastric malignancies (和訳 胃がんにおける染色体レベルのゲノムプロファイリング)			

審査結果の要旨 (意見)

染色体異数性に着目し、胃癌における腫瘍分化度、転移、予後、遺伝性発癌、炎症性発癌など様々な因子による染色体不安定性と発癌機序を検討した研究である。癌医学発展に貢献が期待できる、既存の概念に挑戦しながらも実験的根拠に裏付けられた貴重な結果も見出している。また、得られた結果を客観的に解析し、次なる疑問を見出し、その疑問の解明のために更に実験が継続される step-by-step の積み重ねによる結果が集約されており学術的に非常に質の高い研究である。さらに、今回の胃癌で得られた結果を、申請者の臨床分野である膠芽腫へ応用し「膠芽腫では何故リンパ球浸潤が起こらないか？」など様々な疑問を染色体不安定性の側面から解明する計画も立てられており将来性も高く評価できる。以上の理由により、本研究は学位論文として、内容・質共に非常に価値の高いものであるとともに、今後の多大な発展が期待されると判断される。

論文要旨

染色体異数性は、持続的な染色体分離のエラー、すなわち染色体不安定性から生じる。染色体異数性は、古くからがん細胞の特徴として知られている。一方で、染色体の数的変化は、細胞の適応度の低下をもたらすため、異数性染色体がどのように生体内でがんの発生や進展に寄与するかについては明らかでない。本研究では、214人の胃がん患者（早期癌および進行癌）のがん組織を用いて、セントロメアを標的とした蛍光 in situ ハイブリダイゼーション (FISH) 解析により染色体を可視化し、異数性を定量的に評価した。その結果、がん細胞では異数体集団の増加を認め、進行癌で顕著になることが明らかとなった。また p53 変異は、異数体集団の増加と強い相関を示し、p53 がゲノムの安定維持に不可欠な役割を担うことに矛盾しない結果であった。次に、同一腫瘍内の複数の場所で、あるいは原発巣と転移巣の間で異数性を比較したところ、同一腫瘍内におけるがん細胞は、同程度の異数性を維持しており、転移巣では原発巣より異数性が増加または減少した細胞で構成されていることが示された。また、慢性胃炎の上皮では、すでに多倍体細胞が高い割合で存在していることも示された。以上の結果から、胃がんには染色体レベルのゲノム変化が広く存在し、その遺伝的不均一性と悪性度を形成していることが明らかになった。