

氏名 中川仁志
授与した学位 博士
専攻分野の名称 医学
学位授与番号 博乙第 4405 号
学位授与の日付 平成25年 6月30日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者
(学位規則第4条第2項該当)

学位論文題目 Efficient molecular screening of Lynch syndrome by specific 3' promoter methylation of the MLH1 or BRAF mutation in colorectal cancer with high-frequency microsatellite instability
(高頻度のマイクロサテライト不安定性を伴った大腸癌におけるMLH1の特別な3'プロモーターのメチル化あるいはBRAfの突然変異によるLynch症候群の効率的な分子学的検索)

論文審査委員 教授 加藤 宣之 教授 豊岡 伸一 教授 岡田 裕之

学位論文内容の要旨

厳密な診断基準や、あるいはミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系の突然変異のために決定的な遺伝子検査によらなければ簡単にリンチ症候群を診断するのは困難な場合がある。したがって、可能性が高いリンチ症候群患者を選択するためのいくつかの実用的かつ効率的なスクリーニングの方法は非常に望ましい。私たちは、リンチ症候群と非リンチ症候群の大腸癌の MLH1 プロモーター領域全体の塩基配列を、直接亜硫酸によって MLH1 プロモーター領域全体のメチル化の状態を評価するために、包括的な研究を行った。そこで、我々は MLH1 発現のサイレンシングに関わる鍵となる CpG アイランドにおけるメチル化を検出するための便利なアッセイを確立した。我々はリンチ症候群の大腸癌の 16 例と高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-H) で散発的な大腸癌の 19 例とで、MLH1 のメチル化の状態と同様に CpG アイランドのメチル化因子表現型 (CIMP) とミスマッチ修復蛋白質の免疫組織化学的分析を検討した。MLH1 (CCAAT) メチル化によってリンチ症候群を検出する感度は 88%、特異度は 84% であった。陽性尤度比 (PLR) は 5.5 で、陰性尤度比 (NLR) は 0.15 であった。BRAf の変異解析により、感度は 100%、特異度は 84% であった、PLR は 6.3 で、NLR は 0 であった。CIMP 分析によって、感度は 88% であったが、特異度は 79% で、PLR は 4.2 で、NLR は 0.16 であった。MSI 検査と組み合わせる BRAf の突然変異または MLH1 メチル化解析は、費用対効果の高い方法でリンチ症候群の患者を調べるためには良い選択肢であると考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究では、大腸癌症例よりリンチ症候群症例を実用的かつ効率的にスクリーニングする方法を開発するために、16 例のリンチ症候群患者と 19 例の非リンチ症候群患者の組織試料から得られた DNA に重亜硫酸処理を行い、MLH1 遺伝子プロモーターのメチル化状態を直接的な塩基配列決定やメチル化特異的 PCR 法により包括的に評価した。これと並行して、CpG アイランドのメチル化因子表現型の評価やミスマッチ修復タンパク質の免疫組織化学的分析、および KRAS や BRAf の変異解析を行った。その結果、リンチ症候群を検出するためには、MLH1 遺伝子プロモーターのメチル化状態の評価 (非メチル化状態であること) と BRAf の変異度 (野生型であること) が有効である (特異性 84%) ことが分かった。

本研究は、MLH1 遺伝子プロモーターのメチル化状態と BRAf 遺伝子の変異度を解析することが、リンチ症候群に対する新しい鑑別診断法になり得ることを示した点において価値ある業績であると認める。

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。

内容要旨に難解な点があったため、再提出により審査した。