

氏名	木村圭吾
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 4283 号
学位授与の日付	平成20年12月31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	No Duplicate <i>KRAS</i> Mutation is Identified on the Same Allele in Gastric or Colorectal Cancer Cells with Multiple <i>KRAS</i> Mutations (多発 <i>KRAS</i> 突然変異を伴う胃癌および大腸癌細胞においては同側アレル内で <i>KRAS</i> 突然変異は重複しない)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 山本 和秀 准教授 阪口 政清

#### 学位論文内容の要旨

大腸癌 170 例と胃癌 66 例における、コドン 12 と 13 の突然変異を '濃縮' polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP)法を用いて調査した。全ての既知の突然変異部位を二度のポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) から得られた試料をダイレクトシーケンシングすることで検索した。大腸癌 170 例においてはコドン 12 の突然変異は 47 例 (28%)、コドン 13 の突然変異は 13 例 (7.6%) であった。一方、胃癌 66 例においては、コドン 12 の突然変異は 2 例 (3.0%)、コドン 13 の突然変異は 1 例 (1.5%) と少数であった。また、コドン 12 と 13 の重複突然変異を認めるものは、大腸癌では 170 例中 3 例 (1.8%)、胃癌では 66 例中 1 例 (1.5%) であった。さらに、コドン 12 と 13 の重複突然変異は、同側のアレル内では認められなかった。これは、ダイレクトシーケンシングを行うことにより確認した。*KRAS* 突然変異を伴う大腸癌と胃癌細胞の大多数においては、*KRAS* 突然変異は同じ部位にみられる。しかし、少数ではあるが、*KRAS* 突然変異が多発する場合があります、その場合は同側アレル内での *KRAS* 突然変異は単一で重複しない。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は *KRAS* 遺伝子のコドン 12 と 13 の活性化変異を高感度で特異的に検出する Enriched PCR 法により、ヒト大腸癌及び胃癌での変異分布を詳細に検討したものである。本研究者はこれらの部位における全ての種類の変異を同時に特異検出する方法を開発し、大腸癌 170 例、胃癌 66 例について解析した。

その結果、大腸癌 170 例においては、*KRAS* 遺伝子コドン 12 と 13 の変異は夫々 47 例 (28%)、13 例 (7.6%) であり、胃癌 66 例については夫々 2 例 (3%)、1 例 (1.5%) であった。これらのうち、コドン 12 と 13 の活性化変異を重複しているものが大腸癌 3 例 (1.8%)、胃癌 (1.5%) 見いだされた。直接シーケンス法で確認した所、これらの重複変異は同一アレルには存在せず、別々のアレルにあることが判明した。このように、*KRAS* 遺伝子のコドン 12 と 13 の活性化変異が重複している症例では、両者の変異は同一アレルで重複していないことが証明された。

以上のように、本研究は大腸癌などの発症に深く関連する *KRAS* 遺伝子の変異発生機構の解明に新しい知見を提供したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。