

氏名	尾崎和秀
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 4138 号
学位授与の日付	平成18年9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	Heterogeneous microsatellite instability observed within epithelium of ulcerative colitis (不均一な遺伝子不安定性が潰瘍性大腸炎の上皮に認められた)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 谷本 光音 助教授 坂口 孝作

#### 学位論文内容の要旨

潰瘍性大腸炎の長期罹患患者では大腸癌の発症リスクが増大するといわれる。Microsatellite instability (MSI) は慢性炎症組織で起こりうる遺伝子変異の1つと考えられるが、colitic cancerにおけるMSIの頻度には一定の見解がない。我々は、5例の担癌、7例の非担癌の潰瘍性大腸炎患者からの大腸組織から laser-capture microdissection 法により計164箇所の微小サンプルを採取して MSI 解析を行ない、colitic cancer の発生・進展における MSI の関与を検討した。非腫瘍性上皮、dysplasia、癌腫いずれにおいても low-level MSI (MSI-L) が不均一にみられ、非腫瘍性上皮と腫瘍部で MSI-L の頻度は変わらなかった。また、いずれの近傍間質細胞にも MSI はみられなかった。colitic cancer において MSI-L が initiation に関与する可能性があると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は潰瘍性大腸炎に起因する大腸癌(UCAN)の発症・進展における遺伝的不安定性の関与を詳細に解析したものである。潰瘍性大腸炎の長期罹患患者では大腸癌の発症リスクが増大するといわれている。一般的な大腸癌の発症に関与する遺伝的不安定性が UCAN の発症・進展にも関係するか否かについては相反する報告が混在している。本研究者らはその原因が、マイクロサテライト不安定性 (MSI) 解析に腫瘍組織全体からの DNA を用いたためであると考え、計12例の組織からレーザー捕捉微小切除により、計164カ所の微小検体を採取して MSI 解析を行なった。その結果、全ての間質組織では MSI が見られず、非腫瘍性上皮、Dysplasia、癌腫いずれにおいても低レベルの MSI (MSI-L) が不均一に認められ、1例を除き、腫瘍部と非腫瘍性上皮でその割合は変わらないことが判明した。また、ミスマッチ修復遺伝子や MGMT 遺伝子の発現低下も見られなかった。これらの事実から、UCAN の多くはポリクローナルであり、遺伝的不安定性は少なくともその進展には関与していないことが明らかになった。

以上のように、本研究は潰瘍性大腸炎及び UCAN の組織において、これまでの知見と異なり、低レベル遺伝的不安定性が不均一に分布し、癌腫自体もポリクローナルであることを、微小切除法によって初めて示したもので、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。