

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲・㉔	第 1 号	氏 名	原田 拓
審 査 委 員		主 査 氏 名	河上 洋
		副 査 氏 名	竹岡 寛幸
		副 査 氏 名	西野 光一郎
<p>[論文題名]Analysis of DNA methylation in bowel lavage fluid for detection of colorectal cancer (Cancer Prevention Research,7:1002-10,2014.)</p> <p>[要 旨]大腸内視鏡検査の際に前処置薬として服用・排泄される経口腸管洗浄液からの DNA メチル化検出による検出大腸癌診断法の検討を行った。全大腸内視鏡検査を施行した 508 症例(大腸癌 56 症例)を対象とし、内視鏡挿入時に直腸に貯留している洗浄液(約 10 ml)を回収し、大腸癌で高頻度にメチル化を認める候補遺伝子(APC, SFRP1, SFRP2, DKK2, WIF1, miR-1-1, miR-9-1, miR-34b/c, miR-124-1, miR-124-2, miR-124-3, miR-137, LOC386758)を MethyLight 法で解析した。Training set において各遺伝子の大腸癌診断能を ROC 曲線で解析したところ、3 遺伝子(miR-124-3, 0.812; LOC386758, 0.767; SFRP1, 0.722)では、高い AUC 値を示した。これら 3 遺伝子のメチル化を点数化した診断パネル(M-score)を用いると、さらに診断能が向上した(感度 82%, 特異度 79%, AUC 0.834)。M-Score は、癌の存在部位、腫瘍径、病期とは相関を示さず、Test set においても Training set と同様に、M-score による高い大腸癌診断能が確認された(AUC 0.808)。また、既存の大腸癌スクリーニング法であり便潜血反応検査や CT colonography 等を補足する目的で M-Score を併用することも有用であることが示唆された。</p> <p>主査および副査よりの質疑に対して以下の如くに回答した。</p> <p>1) サンプルとして便を用いることはできないのか?→便中から大腸癌由来の DNA を特異的に抽出するには特殊な技術が必要となるが、腸管洗浄を行うことで一般的な遺伝子抽出法でもメチル化検出が可能であることに着目した研究となっており、本研究では便を検体として選択しなかった。2) 前処置の軽減の可能性を検討すべきである→今後、どの程度の洗浄であればメチル化検出が可能かを検討していきたい。3) どのような臨床応用を考えているのか?→検査の際に腸管洗浄を行う CT colonography との併用が有用であると考えており、今後は多数例で CT colonography の際に洗浄液を採取して解析を行いたい。4) 遺伝子のメチル化レベルは PMR 値で数値化するのは妥当なのか?→最終的に診断スコアでは DNA メチル化検出の有無で判断しており、本研究では MethyLight 法を定性法として用いた方が整合性が取れる。5) 大腸癌以外の消化管癌の影響はどうか?→胃癌症例での検討を行ったがメチル化は検出されず、大腸以外の消化管腫瘍の DNA は直腸に到達する前に変性し検出不能となっているものと思われる。6) 大腸癌の組織分化度はメチル化検出率に影響があったのか?→一定の傾向は認められず、分化度に関係なく検出可能であった。なお、出席者はおよそ 10 名であった。</p>			