

# Chromosomal Instability Associated with Global DNA Hypomethylation is Associated with the Initiation and Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma

河野, 浩幸

<https://hdl.handle.net/2324/1470543>

---

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

(別紙様式2)

氏名	河野 浩幸
論文名	Chromosomal Instability Associated with Global DNA Hypomethylation is Associated with the Initiation and Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma
論文調査委員	主査 九州大学 教授 佐々木 裕之 副査 九州大学 教授 田中 雅夫 副査 九州大学 教授 續 輝久

### 論文審査の結果の要旨

ゲノムワイドなDNA低メチル化は染色体不安定性と関連し、腫瘍形成において重要な役割を担う。長鎖散在反復配列LINE-1のメチル化状態は、ゲノムワイドなDNAメチル化の状態を表すのに有用である。食道扁平上皮癌におけるLINE-1のメチル化レベルとがん抑制遺伝子の突然変異、染色体不安定性および臨床的意義との関係を明らかにするため、手術を行った105例を対象とし、切除された腫瘍組織と正常の食道粘膜をマイサルファイト処理後にパイロシーケンス法にてLINE-1メチル化レベルを定量した。*p53*の突然変異については、エクソン2~10においてPCRダイレクトシーケンス法にて検索した。染色体不安定性は、SNP-CGH解析にて評価した。食道扁平上皮癌におけるLINE-1のメチル化レベルは、正常粘膜と比較して有意に低かった。食道の正常粘膜でのLINE-1メチル化レベルは、喫煙量および飲酒量とそれぞれ有意な逆相関の関係を認めた。食道扁平上皮癌におけるLINE-1メチル化レベルと臨床病理学的因子、生存率との関係では、低メチル化群においてリンパ管転移、脈管侵襲、*p53*突然変異の頻度が有意に高く、また低メチル化群において有意に予後不良であった。また食道扁平上皮癌におけるLINE-1メチル化レベルは、ゲノムワイドなコピー数異常(染色体不安定性を反映)と有意な逆相関関係を認めた。これらの結果は、慢性炎症に伴うゲノムワイドな低メチル化が染色体不安定性を引き起こし、食道扁平上皮の発癌やその進行に関与する可能性を示唆した。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行なったがいずれについても適切な回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格であると判定した。