

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                            |     |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|
| 京都大学                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 博士（ 医 学）                                                                                                                                                                                   | 氏 名 | Ratanajaraya, Chanavee |
| 論文題目                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | A polymorphism of the <i>POLG2</i> gene is genetically associated with the invasiveness of urinary bladder cancer in Japanese males.<br>( <i>POLG2</i> における遺伝子多型は日本人男性膀胱癌の悪性度に関連する遺伝因子である) |     |                        |
| (論文内容の要旨)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                            |     |                        |
| <p>膀胱癌は泌尿器科領域では前立腺癌に次いで多い癌であり、男性により多く発症することが知られている。膀胱癌は進行度によって大きく2タイプに分類され、それらは密接に予後に関連する。粘膜内にとどまった段階（ステージTa）で発見されるものは病理学的に高分化（G1～G2）で低悪性度・非浸潤性のものが大多数で、転移を起こすことはまれである。一方発見時に筋層や周囲臓器にまで浸潤している癌（ステージT1～T4）は低分化（G2～G3）で悪性度も高く、しばしば転移が見られ治療予後も不良である。癌の悪性度や予後は遺伝要因に影響され、ことにDNA修復遺伝子の遺伝的変異がそれらと密接に関わると考えられている。そこで、膀胱癌の悪性度と関連する遺伝子の同定を目的として、DNA修復遺伝子の一塩基多型（SNP）による関連解析を実施した。</p> <p>まず、121個のDNA修復遺伝子に存在する3,000個以上のSNPから、連鎖不平衡を考慮して1,536個のSNPのマーカーパネルを構築した。京都大学附属病院で収集された日本人膀胱癌患者381例の検体をN群（Ta、G1～G2、173例）とI群（T1～T4、G2～G3、208例）に分け、まずN群の108検体とI群の94検体でタイピングを実施し、二群間でトレンド正確検定を行った。その結果、17番染色体の<i>POLG2</i> 遺伝子の第5イントロンに存在するrs17650301が潜在的有意差を示した（<math>P=3.40 \times 10^{-3}</math>）。検体群を性別で分類しサブグループ解析を行ったところ、男性患者（N群75例、I群71例）においてより強い関連を示したが（<math>P=6.93 \times 10^{-4}</math>）、女性患者（N群33例、I群23例）では有意差が得られなかった。次に結果の再現性を検証するために、N群65検体とI群114検体からなる独立検体群を用いてrs17650301のタイピングを行った。その結果、男性患者（N群50例、I群98例）において有意差が得られ（<math>P=0.0396</math>）、二度の解析を合わせて<math>P=1.67 \times 10^{-4}</math>と強い関連が示された。一方女性患者（N群15例、I群16例）においては今回も有意差が得られなかった。また、rs17650301の生物学的影響を評価する目的で、遺伝子発現データベース（Gene Expression Omnibus, NCBI）を用いてrs17650301の遺伝子発現に対する影響を検討したところ、rs17650301のリスクアレルは<i>POLG2</i>の転写上昇と関連する（<math>P=4.02 \times 10^{-3}</math>）ことが判明した。</p> <p><i>POLG2</i>はミトコンドリアDNAポリメラーゼのサブユニットをコードし、ミトコンドリアDNA複製と修復に関与する。膀胱癌の悪性度と関連を示すような生物学的機能は知られていないが、<i>POLG2</i>の転写の上昇が関与している可能性が示唆された。<i>POLG2</i>遺伝子領域にはrs17650301と強い連鎖不平衡（<math>r^2 \geq 0.8</math>）を示す既知の多型は存在しなかったが、領域の塩基配列決定などで、機能と直結する多型が同定される可能性がある。したがって膀胱癌の悪性度の分子機構をより明確に提唱する上では、今後生体内における<i>POLG2</i>の機能解析に加え、詳細なゲノム解析が必須となる。また男性患者のみで関連性が得られた理由として、性ホルモンや喫煙等の環境・生活習慣要因を含めた他の非遺伝的な危険因子の影響が挙げられるが、遺伝要因と環境要因の相互作用を考慮した病因解明には、分子疫学的解析を実施する必要がある。</p> |                                                                                                                                                                                            |     |                        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|
| （論文審査の結果の要旨）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |  |
| <p>膀胱癌は泌尿器系の悪性腫瘍の中で頻度の高い腫瘍であり、男性に多く、また喫煙が発症リスクとなることが知られている。膀胱癌は腫瘍の組織型や浸潤の程度で生命予後が異なるが、悪性度の高い浸潤性膀胱癌の発生に関わる因子、特に遺伝因子の解析の報告は少ない。申請者らは381例の膀胱癌患者を浸潤性、非浸潤性の二群に分け、患者の末梢血DNAを用いて、発癌と遺伝的関連を持つDNA修復関連遺伝子121個に存在するSNPより1,536個を選び、マーカーパネルを作成して関連解析を実施した。その結果、17番染色体の<i>POLG2</i> 遺伝子のイントロン上のSNPであるrs17650301が男性における浸潤性膀胱癌と関連していることが示された（<math>P=6.93 \times 10^{-4}</math>）。女性においては浸潤性膀胱癌との関連は認められず、性ホルモン、喫煙などの因子の影響が推定された。さらに、公開データベースを用いてrs17650301の機能を調べたところ、このSNPのリスクアレルは<i>POLG2</i> 遺伝子の転写を上昇させることが明らかになった（<math>P=3.40 \times 10^{-3}</math>）。</p> <p>以上のことから、<i>POLG2</i> 遺伝子の多型は日本人男性における浸潤性膀胱癌の発症と関わっている可能性が示された。</p> <p>以上の研究は日本人男性における膀胱癌の遺伝的要因の解明に貢献し、遺伝的マーカーを通した膀胱癌の診断や予後予測に寄与するところ大きい。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成23年11月22日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p> |  |  |  |
| 要旨公開可能日：                      年                      月                      日以降                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |  |  |