

氏 名	殿元 康仁
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 297 号
学位授与年月日	平成 20 年 6 月 4 日
審 査 委 員	主査 教授 石倉 浩人
	副査 教授 井川 幹夫
	副査 教授 吉田 正人

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

RUNX は胚形成、発育において重要な役割を担っている転写因子であるが、食道癌において RUNX の発現と予後因子の関係、メチル化に関する研究はない。そこで申請者は、食道扁平上皮癌における RUNX 遺伝子の発現、RUNX3 のメチル化の状態、RUNX3 と Smad4 の発現の関係と予後について検討を行った。根治切除を施行した食道扁平上皮癌 61 症例を対象とし、real-time PCR により RUNX1, RUNX2 および RUNX3 の発現を検討した。それぞれの RUNX 遺伝子の mRNA 量はその発現量と GAPDH の比をとって標準化した。RUNX3 の局在と mRNA 定量のため in situ hybridization を施行した。56 症例においては Smad4 発現検討のため免疫組織化学染色を施行した。また RUNX3 遺伝子プロモーターのメチル化状態の検討のため methylation specific PCR を施行した。RUNX2 の発現は、食道正常粘膜より扁平上皮癌組織のほうが高かったが、臨床病理学的因子、患者予後との相関は認められなかった。RUNX3 の発現抑制は、予後不良因子であった。特に T1, T2 症例においてリンパ管浸潤と転移リンパ節の個数が、RUNX3 陰性群において高かった。また、腫瘍サイズが大きくなると RUNX3 の発現が低下した。さらに、Smad4 陽性症例においてのみ RUNX3 が予後因子であった。RUNX 遺伝子プロモーター領域のメチル化と RUNX3 の発現抑制との相関も認められた。RUNX3 の発現抑制は食道扁平上皮癌の進行において重要な役割を担っている。RUNX3 遺伝子プロモーター領域のメチル化は RUNX3 の発現抑制の重要な要因の 1 つであり、新たな治療ターゲットにつながる可能性がある。