

氏名	三井 要造
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第298号
学位授与年月日	平成25年7月29日
審査委員	主査 教授 磯部 威
	副査 教授 並河 徹
	副査 教授 竹下 治男

論文審査の結果の要旨

人口の高齢化に伴って、前立腺癌は罹患率、死亡率ともに増加しており、より優れた診断法や、有効な治療法の開発が望まれている。Protein G product 9.5遺伝子(PGP9.5)は、ユビキチンカルボキシルターミナルヒドロラーゼとリガーゼの相反する機能を持つ神経特異的蛋白を発現し、これまで種々の癌腫においてがん抑制遺伝子として機能することが報告されてきた。また、その発現はプロモーター領域のDNAメチル化により調節されることも報告されており、消化器癌ではPGP9.5のメチル化が生物学的悪性度の評価に有用であることが示されている。局所進行前立腺癌は、術後に25%の症例が前立腺特異抗原(PSA: prostate specific antigen)再発(生化学的再発)を来すため、有用な再発予測因子の同定が必要である。本研究の目的は前立腺癌におけるPGP9.5の発現とメチル化の意義を明らかにし、PSA再発の予測因子としての評価を行うことである。研究者らはメチル化ヒト前立腺癌細胞株を用いて、まずPGP9.5の発現とプロモーター領域のDNAメチル化との関連および、PGP9.5の機能を評価した。次に前立腺全摘症例におけるPGP9.5のメチル化、発現量と臨床病理学的所見、術後PSA再発(生化学的再発)との相関を検討した。本研究は島根大学医学部医の倫理委員会で承認された臨床研究である。

前立腺癌培養細胞株における検討では、PGP9.5の発現はプロモーター領域のDNAメチル化により調節されており、PGP9.5 siRNA トランスフェクション後に細胞生存性の増加と、アポトーシスの低下が見られた。臨床検体を用いた検討では、PGP9.5のメチル化率は前立腺肥大症と比較し前立腺癌で高率であり、PGP9.5の発現は培養細胞株と同様にプロモーター領域のDNAメチル化により調節されていた。さらに、PGP9.5のメチル化およびその発現は前立腺癌の生物学的悪性度を反映し、PGP9.5のメチル化は局所進行前立腺癌における術後PSA再発と有意に相関した。

以上より、前立腺癌においてPGP9.5はがん抑制遺伝子として機能し、PGP9.5のメチル化の評価は術後PSA再発を予測する有用な分子マーカーになりうると考える。

本研究はPGP9.5の前立腺癌における意義を明らかにしたものであり、学術的にも臨床的にも優れた成果である。