

## 審査の結果の要旨

永井雄三

本研究は大腸癌における新規バイオマーカーとして、第1章において大腸癌組織における *RAD54B* 遺伝子発現の大腸癌予後マーカーとしての有用性を、第2章において血漿遊離DNAにおける *LINE-1* 低メチル化レベルの大腸癌診断マーカーとしての有用性を検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 第1章において、123例の training set および 89例の validation set からなる計 212例の手術組織検体を対象に *RAD54B* 遺伝子発現をリアルタイム PCR で定量し、training set の 94.3% (116/123例)において大腸癌組織の *RAD54B* 発現量は正常粘膜よりも上昇していることが示された。さらに training set および validation set において、Stage I-III 大腸癌患者を対象に術後遠隔転移再発をエンドポイントとした生存期間分析および多変量解析を行い、*RAD54B* 高発現が独立した予後不良因子であることが再現性をもって示された。
2. 第1章において、p53 野生型かつ p53 コドン 72 Arg 型の大腸癌を対象に、*RAD54B* 遺伝子と p53 の主要な標的遺伝子のひとつである *CDKN1A* 遺伝子の発現量の関連性を解析し、両者の間に負の相関関係があることを示した。これにより間接的にはあるが大腸癌組織においても *RAD54B* が MDM2-MDMX 複合体を介した p53 分解に関与している可能性が示された。
3. 第2章において、114例の大腸癌患者および 53例の健常人の血液検体から血漿遊離DNAを抽出し、Quanti-iT PicoGreen dsDNA assay によって濃度を定量し、またリアルタイム PCR による absolute quantitative analysis of methylated alleles (AQAMA 法)によって *LINE-1* 低メチル化レベルを定量した。遊離DNA *LINE-1* 低メチル化レベルは、6.0 cm 以上の大腸癌症例、N2 以上の高度なリンパ節転移症例、遠隔転移症例を有する M1 症例 で有意に高値であることが示された。
4. 第2章において、ROC 曲線による解析を行い、遊離DNA *LINE-1* 低メチル化レベルが Stage I-II の局所限局大腸癌症例においても AUC 0.79 の大腸癌識別能を示し、遊離DNA濃度およびCEA値よりも高い大腸癌診断能を有することが示された。

以上、本論文は第1章において大腸癌組織における*RAD54B* 遺伝子の発現量は大腸癌術後の再発予測マーカーとして有用である可能性があること、また第2章において大腸癌患者の血漿遊離 DNA における *LINE-1* 低メチル化レベルは大腸癌の早期診断マーカーとして有用である可能性があることを初めて示した。本研究は大腸癌のバイオマーカー研究に新たな知見を与えるものであると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。