

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 ( 医学 )	氏名	Pham Thi Binh Trang
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Characteristic expression of fukutin in gastric cancer among atomic bomb survivors (原爆被爆者に発生した胃癌における fukutin の特徴的な発現)			
論文審査担当者			
主査	教授	松浦伸也	印
審査委員	教授	田中信治	
審査委員	講師	仙谷和弘	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>胃癌は世界で 5 番目に頻度の高い悪性腫瘍であり、死因では第 3 位である。胃癌の罹患者数のうち、日本、中国、韓国、ベトナムを含むアジアの国が 60%以上を占めている。放射線は、医療、工業、原子力発電に広く用いられており、放射線影響研究所の Life Span Study (LSS) によると、胃癌による死亡、罹患に関する過剰相対リスク (ERR) は 1 グレイ (Gy) あたり、それぞれ 1.20、1.32 と推計されている。TP53 や BRAF 遺伝子変異が原爆被爆者に発生した腫瘍で報告されているが、放射線関連癌に特異的な遺伝子異常は明らかになっていない。申請者の研究室では以前、versican と osteonectin の胃癌間質における発現が低線量被曝群と比較して高線量被曝群で高いことを報告しているが、これのみで放射線関連胃癌の発生機序を説明できるものではない。一方、<i>Escherichia coli</i> ampicillin secretion trap (CAST) 法を用いた網羅的遺伝子発現解析から、<i>FKTN</i> 遺伝子が胃癌に過剰発現することを見いだした。<i>FKTN</i> 遺伝子は福山型先天性筋ジストロフィーの原因遺伝子とされており、fukutin 蛋白をコードする。fukutin の機能として、基底膜に関わる <math>\alpha</math> ジストログリカンの糖鎖修飾を制御することが推測されている。しかしながら、胃癌における fukutin の発現と放射線被曝との関連は未知である。本研究では、fukutin の発現を免疫組織化学的に解析し、放射線関連胃癌との関係を検討した。</p> <p>広島赤十字原爆病院および広島大学病院において外科的に切除された胃癌 278 症例のホルマリン固定パラフィン包埋された組織を材料とし、抗 fukutin 抗体を用いて免疫染色を行なった。広島赤十字原爆病院 (HRCHABSH) コホートは原爆被爆者に発生した胃癌 192 症例であるが、LSS コホートに含まれていないために被曝線量は不明である。HRCHABSH コホートは、近距離被曝群 (爆心地から 4 Km 以内で直接被曝した者 : 117 症例) と遠距離被曝群 (被曝後 2 週間以内に爆心地から 4 Km 以内に入市した被曝者 : 75 症例) の 2 群に分類した。広島大学病院 (HUH) コホートは 86 症例であり、すべてが LSS コホートのメンバーで DS02 システムによる推定被曝線量</p>			

を有している。被曝線量により、高線量被曝群 (5mGy 以上 : 44 症例) と低線量被曝群 (5mGy 未満 : 42 症例) の 2 群に分類した。

まず、HRCHABSH コホートにおける解析を行なった。患者年齢、性、癌の進行度、癌の組織型に関して近距離被曝群と遠距離被曝群との間に有意な差は認められなかった。非癌部胃粘膜での fukutin の発現は正常粘膜では認められず、腸上皮化生において弱い発現を認めた。胃癌においては一般に広範囲に強い fukutin の発現が認められ、192 例中 102 例 (53%) が fukutin 陽性と判定された。臨床病理学的事項との関係では、fukutin 陽性例は組織学的分類でび漫型に比較して腸型の胃癌に有意に高頻度であり ( $P=0.0009$ )、腸型胃癌のマーカである CD10 陽性症例において有意に高頻度であった ( $P=0.0001$ )。fukutin 陽性症例の割合は、近距離被曝群と遠距離被曝群で差はなかった。

次に、HUH コホートにおける解析を行なった。患者年齢、性、癌の進行度、癌の組織型に関して高線量被曝群と低線量被曝群との間に有意な差は認められなかった。86 例中 58 例 (67%) が fukutin 陽性と判定された。HRCHABSH コホートと同様に、fukutin 陽性例はび漫型に比較して腸型の胃癌に有意に高頻度であった ( $P=0.0160$ )。さらに、高線量被曝群と比較して低線量被曝群において、fukutin 陽性例が有意に高頻度であった ( $P=0.0001$ )。

HRCHABSH コホートにおいては、fukutin 陽性と被曝距離との間に明らかな関連は認められなかったが、HUH コホートでは被曝線量と fukutin の発現との間に有意な関連が同定された。HRCHABSH コホートにおける分類は正確な被曝線量を反映しておらず、fukutin と放射線被曝との関係を指摘できなかった可能性があると考えられる。本研究でえられた知見の確認にはより大規模な解析が必要である。

以上より本研究は、fukutin の発現が放射線関連胃癌のマーカ候補になり得る可能性を示した点で高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 （ 医 学 ）	氏名	Pham Thi Binh Trang
学位授与の条件	学位規則第4条第①・2項該当		
論文題目 Characteristic expression of fukutin in gastric cancer among atomic bomb survivors (原爆被爆者に発生した胃癌における fukutin の特徴的な発現)			
最終試験担当者 主 査 教 授 松 浦 伸 也 印 審査委員 教 授 田 中 信 治 審査委員 講 師 仙 谷 和 弘			
〔最終試験の結果の要旨〕  判 定 合 格  上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年2月1日の第73回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年2月1日の本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。  1 被曝群と非被曝群における胃癌の臨床病理学的差異 2 他の癌における fukutin の発現と機能 3 CD10 の腸型胃癌マーカーとしての意義 4 被曝線量と fukutin 発現との相関性 5 今後の研究の方向性  これらに対して極めて適切な回答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			