

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 西嶋 淳

〔題名〕

Clinical significance of ERG rearrangement subtype and its association with increased p53 expression in Japanese and German prostate cancer

(日本人とドイツ人前立腺癌におけるERG遺伝子再構成タイプと臨床的意義、ならびに変異p53発現増加との関連についての検討)

〔要旨〕

*TMPRSS2-ERG*遺伝子融合はアンドロゲン応答遺伝子である*TMPRSS2* (transmembrane protease serine 2, 21q22.3) と転写因子の*ETS*ファミリー遺伝子である*ERG*が転座や部分欠失により形成される遺伝子融合である。本研究は限局性前立腺癌の日本人ならびにドイツ人における*TMPRSS2-ERG*遺伝子融合について調べたものである。対象は日本人症例69例、ドイツ人症例36人の計105例である。*TMPRSS2-ERG*遺伝子融合はFISH法により判定し、遺伝子融合と様々な臨床もしくは病理因子、予後との関連について検討した。

日本人の20%(14/69例)、ドイツ人の53%(19/36例)で遺伝子融合を認めた($p < 0.001$)。融合のサブタイプは、日本人群で、転座が71%(10/14例)、欠失が21%(3/14例)、コピー数増加が7%(1/14例)であった。ドイツ人群では、転座が32%(6/19例)、欠失が68%(13/19例)、コピー数増加は認めなかった。2つの人種間での遺伝子融合のサブタイプは統計学的に有意差をもって異なっていた($p = 0.024$)。タンパク質レベルでのERG発現は遺伝子融合と強く相関していた。生物学的再発率はタンパク質レベルでのERG発現がある群でない群と比べて有意に高かったが、遺伝子融合との関連は認めなかった。また、遺伝子融合のサブタイプを1)転座のみ、2)欠失とコピー数増加をともなうものに分けたとき、2)のみ *p53*遺伝子の変異と関連を認めた。変異が大きく蓄積したサブタイプが *p53*変異と関連があるということは、*p53*変異が前立腺癌の*TMPRSS-ERG*遺伝子融合における多段階の遺伝子変異をより強力に引き起こしている可能性が示唆された。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1402号	氏 名	西嶋 淳
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	中井 彰	
	副査教授	松山 義典	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Clinical significance of ERG rearrangement subtype and its association with increased p53 expression in Japanese and German prostate cancer (日本人とドイツ人前立腺癌における ERG 遺伝子再構成タイプと臨床的意義、ならびに変異 p53 発現増加との関連についての検討)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Clinical significance of ERG rearrangement subtype and its association with increased p53 expression in Japanese and German prostate cancer (日本人とドイツ人前立腺癌における ERG 遺伝子再構成タイプと臨床的意義、ならびに変異 p53 発現増加との関連についての検討)			
掲載雑誌名 Neoplasma 第 62 巻 第 2 号 P.278 ~287 (2015 年 3 月 掲載予定)			
(論文審査の要旨)			
<p><i>TMPRSS2-ERG</i> 遺伝子融合はアンドロゲン応答遺伝子である <i>TMPRSS2</i> (transmembrane protease serine 2, 21q22.3) と転写因子の <i>ETS</i> ファミリー遺伝子である <i>ERG</i> が転座や部分欠失により形成される遺伝子融合である。本研究で申請者らは、限局性前立腺癌の日本人ならびにドイツ人における <i>TMPRSS2-ERG</i> 遺伝子融合について調べた。対象は日本人症例 69 例、ドイツ人症例 36 人の計 105 例で、<i>TMPRSS2-ERG</i> 遺伝子融合は FISH 法により判定し、遺伝子融合のサブタイプと様々な臨床もしくは病理因子、予後との関連について検討した。</p> <p>日本人の 20%(14/69 例)、ドイツ人の 53%(19/36 例)で遺伝子融合を認めた($p<0.001$)。融合のサブタイプは、日本人群で、転座が 71%(10/14 例)、欠失が 21%(3/14 例)、コピー数増加が 7%(1/14 例)であった。ドイツ人群では、転座が 32%(6/19 例)、欠失が 68%(13/19 例)、コピー数増加は認めなかった。2 つの人種間での遺伝子融合のサブタイプは統計学的に有意差をもって異なっていた($p=0.024$)。タンパク質レベルでの <i>ERG</i> 発現は遺伝子融合と強く相関しており、タンパク質レベルでの <i>ERG</i> 発現がある群の生物学的再発率は、発現がない群と比べて有意に高かったが、遺伝子融合との関連は認めなかった。また、遺伝子融合のサブタイプを 1) 転座のみ、2) 欠失とコピー数増加をとまなうものに分けたとき、2)のみ <i>p53</i> 遺伝子の変異と関連を認めた。変異が大きく蓄積したサブタイプが <i>p53</i> 変異と関連があるということは、<i>p53</i> 変異が前立腺癌の <i>TMPRSS2-ERG</i> 遺伝子融合における多段階の遺伝子変異をより強力に引き起こしている可能性が示唆された。</p> <p>本論文は、日本人とドイツ人の前立腺癌において、<i>TMPRSS2-ERG</i> 遺伝子融合の発現並びにそのサブタイプに有意差があることを明らかにし、またその臨床因子、予後との関連を調べたものである。そして、<i>TMPRSS2-ERG</i> 遺伝子融合と <i>p53</i> 変異との関連を明らかにし、この遺伝子融合が将来腫瘍マーカーとして臨床応用可能であること示唆しており、学位論文として十分に価値あるものと認めた。</p>			
備考 審査の要旨は800字以内とすること。			