

Title	Expression of the FAM5C in tongue squamous cell carcinoma
Author(s)	黒岩, 司
Journal	歯科学報, 110(4): 540-541
URL	http://hdl.handle.net/10130/2008
Right	

氏名(本籍)	黒岩 司 (長野県)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第1828号(甲第1099号)
学位授与の日付	平成21年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Expression of the <i>FAM5C</i> in tongue squamous cell carcinoma
掲載雑誌名	Oncology Reports 22巻 1005~1011頁 2009年
論文審査委員	(主査) 柴原 孝彦教授 (副査) 山根 源之教授 井上 孝教授 東 俊文教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

口腔癌は癌抑制遺伝子の不活性化により起こり、これは染色体上での共通した欠失、すなわちヘテロ接合性消失(Loss of Heterozygosity: LOH)として認識される。LOHの解析法としてマイクロサテライトマーカーを用いたLOH解析が行われ、口腔癌の発生に重要な役割を果たしている癌抑制遺伝子、あるいはいくつかの共通欠失領域が明らかになってきた。しかし、今までのLOH解析は、少数のマイクロサテライトマーカーによる各染色体上の限局した領域の解析にすぎなかった。Affymetrix 10K SNP Mapping Arrayを用いたDNAマッピングアレイ解析は、全ゲノム上の詳細かつ網羅的なLOH解析を行うことが可能である。乳癌、膀胱癌、前立腺癌、骨肉腫、肺癌、口腔癌由来細胞株等でこのアレイの有用性は証明されているが、口腔扁平上皮癌における報告はほとんどなされていないのが現状である。そこで、今回我々は同アレイを用いた全ゲノムLOH解析を行い、同定された領域に対してさらに詳細な解析を行うことを目的とした。

2. 研究方法

細胞株は舌癌由来細胞株5種およびヒト正常口腔粘膜由来細胞株2種を用い、臨床検体は当科を受診した舌癌患者30例の腫瘍組織、およびそれに対応する正常組織を用いた。

臨床検体5症例においてAffymetrix 10K SNP Mapping Arrayを用いた全ゲノムLOH解析を行った。LOHが認められた領域に対して、30例全例でマイクロサテライトマーカーを用いたLOH解析を行った。さらにその領域に存在する遺伝子のmRNAレベルの解析を舌癌由来細胞株5種と臨床検体15例を用いてReal-time quantitative RT-PCRにて行った。

3. 研究成績および結論

全ゲノムLOH解析の結果、1q31.1領域にコピー数の減少(コピー数:1)を認め、LOHの存在が示唆された。30例全例において、1q31.1領域に存在するマイクロサテライトマーカー(D1S1189, D1S2151, D1S2595)を用いたLOH解析を行った結果、D1S1189:18/30(60%), D1S2151:16/30(53%), D1S2595:21/30(70%)とこの領域に高頻度にLOHが認められた。さらに、この領域には、FAM5C遺伝子が存在しており、Real-time quantitative RT-PCRの結果、舌癌由来細胞株5種において全例で、正常細胞株と比較し明らかな発現の低下が認められ、臨床検体15例においても正常組織と比較し、有意に発現の低下が認められた。

FAM5C 遺伝子に関する報告はほとんどなされていないのが現状である。今回の我々の研究により、1q31.1領域に LOH の存在が認められ、この領域に存在する FAM5C 遺伝子は癌抑制遺伝子である可能性が示唆された。今後は FAM5C 遺伝子のタンパクレベルの機能解析等のさらに詳細な解析を行うとともに、FAM5C 遺伝子以外の領域の検索も行う予定である。

論文審査の要旨

特定の染色体領域にマイクロサテライトマーカーを用いて LOH 解析を行うことで、癌の発生に重要な役割を担っている癌抑制遺伝子を抽出することが可能となった。しかし、今までの LOH 解析は、少数のマイクロサテライトマーカーによる各染色体上の限局した領域の解析にすぎなかった。Affymetrix 10K SNP Mapping Array を用いた DNA マッピングアレイ解析は、全ゲノム上の詳細かつ網羅的な LOH 解析を行うことが可能であり、乳癌、膀胱癌、前立腺癌、骨肉腫、肺癌、口腔癌由来細胞株等でこのアレイの有用性が証明されている。しかし、ヒト口腔扁平上皮癌における報告はほとんどなされていないのが現状である。そこで、本研究ではヒト舌癌において同アレイを用いた全ゲノム上の網羅的な LOH 解析を行い、新たな癌抑制遺伝子を抽出することを目的とした。その結果、1q31.1領域に明確な LOH を認め、さらにこの領域には FAM5C 遺伝子のみが存在することを証明した。そして FAM5C の mRNA 発現の解析も行い、FAM5C 遺伝子が新規の舌癌抑制遺伝子である可能性を示唆した。

本審査委員会は、1) 論文内容に適した表題への変更の検討、2) FAM5C の mRNA の解析結果の妥当性、3) FAM5C に関する考察、などについて質疑が行われ、概ね妥当な回答が得られた。今後は FAM5C 遺伝子のタンパクレベルの機能解析等のさらに詳細な解析を行うとともに、FAM5C 遺伝子以外の領域の検索も行うよう要望がなされた。本研究で得られた結果は、歯学(口腔外科学)の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。