

学位授与番号：乙 3 1 2 6 号

氏 名：古里 文吾

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 27 年 7 月 22 日

学位論文名：

日本人前立腺癌コホートにおける免疫組織化学的 ETS 関連遺伝子の検出：日本人前立腺癌患者における診断への利用

主論文名：

Immunohistochemical ETS-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: Diagnostic use in Japanese prostate cancer patients.

（日本人前立腺癌コホートにおける免疫組織化学的 ETS 関連遺伝子の検出：日本人前立腺癌患者における診断への利用）

学位審査委員長：教授 大橋十也

学位審査委員：教授 本間定 教授 岡本愛光

論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	古里 文吾	指導教授名 池上 雅博
<p data-bbox="240 443 480 479">主論文題名</p> <p data-bbox="359 542 1291 667">Immunohistochemical <i>ETS</i>-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: Diagnostic use in Japanese prostate cancer patients.</p> <p data-bbox="359 680 1291 763">(日本人前立腺癌コホートにおける免疫組織化学的 <i>ETS</i> 関連遺伝子の検出：日本人前立腺癌患者における診断への利用)</p> <p data-bbox="359 826 1291 952">Furusato B, van Leenders GJ, Trapman J, Kimura T, Egawa S, Takahashi H, Furusato M, Visakorpi T, Hano H. <i>Pathol Int.</i> 2011;61(7):409-414.</p> <p data-bbox="359 1014 1291 1912"><i>ETS</i>-related gene (<i>ERG</i>:<i>ETS</i>関連遺伝子)は染色体再編成として前立腺癌(PCa)患者のおよそ50%で認められており、PCaでの最も高頻度に認められる癌遺伝子変化の一つとなっている。しかし、タンパク質レベルでの<i>ERG</i>発現については、日本人PCa患者では詳しく調べられていない。本研究では、日本人PCaコホートにおける230症例の前立腺検体で、抗体ベースの検出法を用いて<i>ERG</i>発現について調べた。全体で20.1%の症例において前立腺癌組織の腺管の核に<i>ERG</i>発現がみられた。良性前立腺検体では腺管における<i>ERG</i>発現は検出されなかった。これら<i>ERG</i>陽性検体において、全てがPCaと診断され、この染色におけるPCaを検出する特異度は100%であった。<i>ERG</i>発現レベルは、癌のグレード($P = 0.038$)、病期($P = 0.005$)、ならびに転移状態($P = 0.014$)との相関関係を示した。年齢($P = 0.196$)あるいは術前の前立腺特異抗原レベル($P = 0.322$)との間には相関関係を認めなかった。日本人PCa患者では、<i>ERG</i>陽性症例の出現頻度(20.1%)は、欧米のPCaコホートで報告されている頻度(およそ50%)より低かったが、PCaに対する特異度は非常に高く、タンパク質レベルでの<i>ERG</i>検出を臨床的に利用することで、日本人におけるPCaを診断する補助ツールとして使える可能性が示唆された。</p>		

論文審査の結果の要旨

古里文吾氏の学位申請論文は主論文1編からなり、タイトルは「Immunohistochemical ETS-related gene detection in a Japanese prostate cancer cohort: Diagnostic use in Japanese prostate cancer patients.」、日本語では「日本人前立腺癌コホートにおける免疫組織化学的 ETS 関連遺伝子の検出：日本人前立腺癌患者における診断への利用」と題され、2011年に Pathology international 誌に発表された。同誌のインパクトファクターは2011年で1.624である。以下、審査委員会における審査結果を記載する。

平成27年7月13日、本間定、岡本愛光両審査委員出席のもとに公開学位審査会を開催し、古里氏による研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。試験では以下のような質問があった。

- (1) 使用した抗体のエピトープは何か？
- (2) 日米で本抗体を用いた時の陽性率が異なる原因は米国はPSA高値で見つかる症例が多いためと考察しているが、日本ではPSAが高値の患者さんでも陽性率は15%ぐらいである。よってその様には考察できないのではないか？
- (3) 同様に日米での陽性率の違いは対象日本人が日本人を祖先にもつとは限らないとしているが、これが人種の多様性を指しているなら米国の方がより人種の多様性が大きいのではないか？
- (4) 遺伝子が融合することによりERGの発現が減少することはないのか？
- (5) 本抗体陽性でも融合が遺伝子レベルで認められないものがある。本抗体が必ずしも遺伝子の融合を示すものではないのではないのか？
- (6) そもそも、本抗体を作成したとき使用したペプチドはどこ由来のものなのか？

これらの質問に対して、古里氏は適切に回答し、有用な議論がなされた。

その後、本間、岡本両教授と慎重に審議した結果、今回使用した抗体を用いたERGの免疫組織学的検出は日本人におけるPCaを診断する補助ツールとして十分に使用出来、PCaの適切な診断に有用であり、学位を授与するに値する研究であると結論した。