

学位授与番号：甲 1056 号

氏 名：菱田 英枝

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 1 月 24 日

学位論文名：

Correlation of Telomere Length to Malignancy Potential in Non-melanoma Skin Cancers.

（表皮細胞由来皮膚悪性腫瘍におけるテロメア長と悪性度の関係）

学位論文審査委員長：教授 吉田清嗣

学位論文審査委員：教授 本間定 教授 矢野真吾

論文要旨

氏名	菱田 英枝	指導教授名	中川 秀己
<p data-bbox="169 412 271 443">主論文</p> <p data-bbox="200 459 1403 539">Correlation of Telomere Length to Malignancy Potential in Non-melanoma Skin Cancers</p> <p data-bbox="191 553 1105 589">(表皮細胞由来皮膚悪性腫瘍におけるテロメア長と悪性度の関係)</p> <p data-bbox="200 602 1197 683">Hanae Yamada-Hishida, Yoshimasa Nobeyama, Hidemi Nakagawa, Oncology Letters,</p> <p data-bbox="200 696 1135 732">2018 Jan;15(1):393-399. doi: 10.3892/ol.2017.7278. Epub 2017 Oct 26.</p> <p data-bbox="169 792 236 824">要旨</p> <p data-bbox="169 837 1403 1447">テロメアは、細胞分裂による成長刺激やDNA損傷のストレスに対する反応として重要な役割を果たすことによって、細胞の運命や加齢に関係している。テロメア短縮は様々な癌で観察され、悪性腫瘍の特徴と考えられている。本研究の目的は、表皮細胞由来皮膚悪性腫瘍においてテロメア長が悪性度に関連しているかどうかを明らかにすることである。基底細胞癌、有棘細胞癌、ボーエン病、日光角化症を含む36例の皮膚癌組織と、26例の腫瘍近傍の正常皮膚組織を用いて、定量的蛍光 in situ hybridization (Q-FISH) を用いてテロメア長を測定した。核内のテロメアとセントロメアの発光輝度を測定し、細胞毎のテロメア/セントロメア比 (TCR) を算出した。TCR を出現頻度で表すと、各腫瘍細胞は、それぞれの腫瘍周囲の正常皮膚細胞よりも低い範囲に分布していた。また、基底細胞癌と有棘細胞癌の細胞は、ボーエン病と日光角化症の細胞よりも低い範囲に分布していた。これらの結果は、腫瘍の転移能や浸潤能を反映しており、このことから、皮膚癌細胞のテロメア長はそれらの悪性度などの生物学的動態に本質的に関係していることが示された。</p>			

学位論文審査結果の要旨

菱田英枝氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文の邦題は「表皮細胞由来皮膚悪性腫瘍における悪性度の指標としてのテロメア長の有用性」で2018年のOncology Letters誌に掲載された。

テロメア短縮は様々な癌で観察され、悪性腫瘍の特徴と考えられている。そこで、表皮細胞由来皮膚悪性腫瘍とテロメアの長さとの関連を悪性度という観点から検討した。基底細胞癌、有棘細胞癌、ボーエン病、日光角化症の症例から癌組織と正常皮膚組織を採取し、定量的蛍光 *in situ hybridization* でテロメア長を測定した。皮膚癌細胞のテロメア長は正常皮膚細胞よりも短くなっており、また浸潤能や転移能を有する癌腫でその傾向が高まることを明らかにした。

平成30年1月12日、本間定教授、矢野真吾教授ご臨席のもと、公開学位審査会を開催し、菱田氏による研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。席上、

- ・本研究では悪性黒色腫を除いているが、その理由は何か？悪性黒色腫のテロメア長における知見はあるのか？
- ・定量的蛍光 *in situ hybridization* による解析において、セントロメアシグナルが優れた内部標準であるとのことだが、セントロメアシグナルは正常や癌を問わず常に一定なのか？
- ・テロメア長を測定する他の方法はあるのか？
- ・再発症例とテロメア長との関連はあったのか？
- ・本研究の対象症例において転移を来した症例は存在するのか？
- ・正常皮膚細胞のテロメア長が患者の年齢と関連がなかったのはなぜか？テロメア長と加齢との関連は見られなかったということなのか？
- ・腫瘍の大きさとテロメア長との関連はあったのか？
- ・テロメアーゼの活性は腫瘍によって違うのか？
- ・テロメア長の短縮と癌の浸潤能や転移能に関連がるとすれば、それはどのような機構が考えられるか？
- ・本研究成果を基盤とした診断への応用の可能性は？

など多数の質問があり、菱田氏はこれまでの文献情報も交えながら的確に回答し、活発な議論がなされた。その後、本間、矢野両教授と慎重に審議した結果、本論文は表皮細胞由来皮膚悪性腫瘍とテロメアの長さとの関連を示した初めての研究であり、また腫瘍の鑑別や癌の浸潤・転移を予測する有用な指標となる可能性が呈示されており、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。