

論文審査の結果の要旨

<p>報告番号</p>	<p>甲 保 第 55 号 乙 保</p>	<p>氏 名</p>	<p>副島 志帆</p>
<p>審査委員</p>	<p>主 査 細井 英司 副 査 片岡 佳子 副 査 遠藤 逸朗</p>		

題 目 GAD1 expression and its methylation as indicators of malignant behavior in thymic epithelial tumors
(胸腺上皮性腫瘍における悪性度指標としての GAD1 の発現とメチル化の関係)

著 者 SHIHO SOEJIMA, KAZUYA KONDO, MITSUHIRO TSUBOI, KYOKA MUGURUMA, BILGUUN TEGSHEE, YUKIKIYO KAWAKAMI, KOICHIRO KAJIURA, NAOYA KAWAKITA, HIROAKI TOBA, MITSUTERU YOSHIDA, HIROMITSU TAKIZAWA and AKIRA TANGOKU. 2021年6月発行 ONCOLOGY LETTERS, 第21巻6号, Article Number:483, 1~11 ページに掲載

要 旨

胸腺上皮性腫瘍には、胸腺腫と胸腺癌があり、胸腺癌は胸腺腫よりも悪性度が高く、予後も不良である。近年、胸腺腫と胸腺癌における遺伝的およびエピジェネティックな変化が、胸腺癌の新しい標的分子を同定する目的で研究されている。

著者らは、胸腺腫および胸腺癌のメチル化された CpG islands についてゲノムワイドスクリーニングを行い、胸腺癌で DNA メチル化頻度が高い遺伝子を pick up した。その中でグルタミン酸脱炭酸酵素 1 遺伝子 (*GAD1*) が、胸腺腫と比較して 4 番目に高メチル化された CpG islands を持つ遺伝子として同定した。*GAD1* は、L-グルタミン酸から γ-アミノ酪酸産生を触媒し、脳では豊富にあるが、胸腺を含む他の組織では希な酵素である。本研究では *GAD1* に着目し、*GAD1* 遺伝子の DNA メチル化と mRNA およびタンパク質の発現が胸腺上皮腫瘍における悪性度と関連するかを検討した。

具体的には、1990 年から 2017 年の間に徳島大学病院で手術または生検を受けた患者 90 名 (胸腺腫 73 例と胸腺癌 17 例) の組織を入手し、*GAD1* の DNA メチル化はパイロシーケンス、*GAD1* の mRNA とタンパク質の発現量はそれぞれ RT-qPCR と免疫組織化学で解析した。結果として、*GAD1* の DNA メチル化頻度は、胸腺癌組織では正常胸腺および胸腺腫の組織よりも有意に高く、*GAD1* の DNA メチル化は胸腺癌と胸腺腫の区別に高い感度と特異性を示した。また、*GAD1* の mRNA およびタンパク質の発現レベルは、胸腺腫よりも胸腺癌の組織で有意に高値となり、免疫染色では悪性度が高くなるにつれて陽性のものが多くなった。さらに、*GAD1* の DNA 高メチル化と mRNA とタンパク質の発現が高い胸腺上皮性腫瘍の患者では、低発現の患者よりも無再発生存率が有意に短かった。以上の結果より、胸腺腫と比較して胸腺癌では有意に多くの epigenetic な変化が観察され、この変化が患者の臨床的特徴と予後に関与している可能性が明らかにされた。本研究成果は、今後の胸腺上皮性腫瘍患者の診断・治療において臨床的意義が大きく、博士の学位授与に値すると判定した。