

Microsatellite frameshift variants in SGO1 of gastric cancer are not always associated with MSI status

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-04-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 杉山, 智洋 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003820

論文審査の結果の要旨

がんの発生や進展には染色体不安定性 (CIN) と DNA ミスマッチ遺伝子の異常によるマイクロサテライト不安定性 (MSI) が知られている。Shugoshin1(SGO1) は染色体の分配に関与する因子として発見された。申請者らのグループは SG01 と CIN や抗がん剤の感受性との関連を報告してきた。今回申請者は胃がん症例 (stage I からIV)において、SG01 のエクソームにある5か所のマイクロサテライト領域のフレームシフト変異と MSI の程度について検討した。胃がん切除症例30例と非切除症例25症例において、腫瘍部と正常部からDNAを抽出し評価した。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会の承認を得ている。SG01にフレームシフト変異を認めたのはエクソン6のA9だけであり、全例A8への変異(c.973delA)であった。頻度は切除症例30.4%、非切除症例40.9%で差は認められなかった。MSIは25症例(切除症例24例、非切除症例1例)について、12か所のマイクロサテライト領域を検査した。すべて安定(MSS)、0-30%不安定を低頻度MSI(MSI-L)、30%以上不安定を高頻度MSI(MSI-H)と評価した。野生型SG01ではMSS18例、MSI-H1例で、変異型SG01(c.973delA)ではMSS4例、MSI-H2例であった。胃がんの全stageでSG01のエクソン6でA9からA8への変異を認めたが、MSIのステータスには関係がなかった。このことからSG01のフレームシフト変異はDNAミスマッチ修復機構の破綻によるものではないと推測された。SG01のエクソン6の変異により短いタンパクが作られる。そのために正常な姉妹染色体分離ができずCINが誘導され、他のタイプのSG01アイソフォームと同様に、タキサン系薬剤に抵抗性を示すことが推察された。胃がん治療ではナブパクリタキセルが良好な成績を示しており、SG01のフレームシフトを調べることでタキサン系薬剤の効果を予測できうる可能性があることを審査委員会では高く評価した。以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 峯田 周幸

副査 中村 和正

副査 華表 友暁