



Mass spectrometric profiling of DNA adducts in the human stomach associated with damage from environmental factors

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2021-08-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大西, 一平 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003892

論文審査の結果の要旨

DNA 付加体は、がんにかかる遺伝子変異発現起源の一つと考えられているが、臨床的背景との関係やヒト組織内での実態等、不明な部分が多い。申請者は胃がん 59 症例の非腫瘍部 306 検体と腫瘍部 15 検体から抽出した DNA を用いて、複数の DNA 付加体を解析可能な液体クロマトグラフィータンデム型質量分析法により、環境因子と関連する 7 種の DNA 付加体を同定した。本研究は浜松医科大学臨床研究倫理委員会（IRB 20-011）及び磐田市立総合病院倫理委員会（申請者；鈴木潮人、題目；「ヒト腫瘍の分子病理学的解析」研究のための患者材料の提供の同意書について、承認日；2013 年 12 月 12 日）の承認を受けて実施された。

C5-メチル-2'-デオキシシチジンは、遺伝子発現の調節に働く DNA メチル化の分子の実体であり、C5-ヒドロキシメチル-2'-デオキシシチジンは、脱メチル化で生じるその酸化型である。C5-ヒドロキシメチル-2'-デオキシシチジンは非胃がん症例胃粘膜と比較し胃がん症例非腫瘍部胃粘膜で低値を示した。この結果は、腫瘍部に見られるゲノム全体の低メチル化と低ヒドロキシメチル化という現象が腫瘍と隣接した領域にも生じている可能性を示唆している。新規 DNA メチル化指標とされる N6-メチル-2'-デオキシアデノシンについては、胃がん症例腫瘍部で非腫瘍部と比較し低値とする既報と異なり、本研究では非腫瘍部と腫瘍部間に有意差がみられなかった。その酸化型である N6-ヒドロキシメチル-2'-デオキシアデノシンが胃粘膜で初めて検出された。過酸化脂質によって生じる 1,N6-エテノ-2'-デオキシアデノシンは、喫煙・飲酒歴のある患者で高値を示し、喫煙や飲酒と関連する酸化ストレスの胃粘膜における新たな指標として抽出された。

審査委員会では、申請者が胃がん患者検体を用いた広範な DNA 付加体の解析を通じ、環境因子に特徴的な DNA 付加体の存在を明らかにし、ヒト発がんの本態解明につながる成果を上げた点を高く評価した。

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 山田 康秀

副査 前川 真人 副査 華表 友暁