



A DNA adductome analysis revealed a reduction in the global level of C5-hydroxymethyl-2'-deoxycytidine in the non-tumoral upper urinary tract mucosa of urothelial carcinoma patients

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2022-03-31 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松下, 雄登 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00004114

論文審査の結果の要旨

DNA の化学修飾によって生成される DNA 付加体は、DNA メチル化を含め、塩基配列の異常を介して発がんに関係することが知られている。喫煙との関係で肺がんや胃がんでの DNA 付加体に関する報告はあるが、泌尿器がんでの報告は少ないため、腎細胞がん・尿路上皮がんの非腫瘍部における DNA 付加体について解析した。

浜松医科大学倫理審査委員会で承認を受け、手術時に得られた組織（腎細胞がんなど 49 例の非腫瘍部の腎皮質、腎髄質、腎盂）から DNA を抽出し、既報に従い液体クロマトグラフ/タンデム質量分析によって網羅的な DNA 付加体の解析、すなわち DNA アダクトーム解析を行った。そして、臨床病理学的特徴との関連性を検討した。

6 種類の DNA 付加体を同定した。特に、C5-メチル-2'-デオキシシチジン、C5-ヒドロキシメチル-2'-デオキシシチジン (5hmdC)、2'-デオキシイノシンは解析組織全例で検出された。このうち、5hmdC は尿路上皮がん患者の非腫瘍部腎盂において、非尿路上皮がん患者の腎盂よりも有意に低値 ($p = 0.010$) であった。一方で、腎細胞がん患者の腎皮質および腎髄質における 5hmdC 量は、非腎細胞がん患者と比較して有意差を認めなかった。

5hmdC は、腎細胞がんおよび尿路上皮がんを含めた悪性腫瘍組織と前がん病変において低下していることが知られているが、本研究によって上部尿路上皮がん患者の非腫瘍部のみで有意に 5hmdC の低下を示したことから、細胞増殖や生成に関与するタンパク発現低下、そして局所再発リスクが高いこととの関係が推測された。

審査委員会では、申請者が上部尿路上皮がん患者の非腫瘍部腎盂において 5hmdC が有意に低下していた結果を示し、尿路上皮がん患者が腎細胞がんよりも局所再発リスクが高い理由の一つである可能性を示したことを高く評価した。

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 前川 真人

副査 三澤 清

副査 華表 友暁