

論文内容要旨

論文題目

Promoter Methylation Status of *E-cadherin*, *hMLH1* and *p16* Genes in Non-Neoplastic Gastric Epithelia

(非腫瘍性胃粘膜における *E-cadherin*, *hMLH1*, *p16* 遺伝子プロモーター領域のメチル化の状態)

責任講座： 情報科学系 講座
耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野
氏名：和氣 貴祥

【内容要旨】

プロモーター領域のメチル化による癌抑制遺伝子・癌関連遺伝子の不活化はヒト癌の発生に重要な役割を果たしている。メチル化は加齢や炎症の影響で先ず非腫瘍性細胞に生じ、これが拡大して癌化に至ると推測されている。非腫瘍性胃粘膜における癌抑制遺伝子・癌関連遺伝子プロモーター領域のメチル化が発癌リスクの指標として重要であるかどうかを明確にするために、剖検例より採取した非腫瘍性胃粘膜、胃癌手術検体より採取した癌部および非腫瘍性胃粘膜について、*E-cadherin*、*hMLH1*、*p16* 遺伝子プロモーター領域のメチル化の状態を methylation-specific PCR (MSP) 法を用いて解析し、比較・検討した。剖検例では、22歳以下の群 (n=6) にはメチル化は全く検出されなかったが (0%、0/6)、45歳以上の群 (n=14) の非腫瘍性胃粘膜では *E-cadherin* (86%、12/14) と *p16* (29%、4/14) にメチル化が認められた。胃癌手術例では癌部および非腫瘍性胃粘膜において、それぞれ *E-cadherin* は 47% (44/94)、67% (63/94)、*hMLH1* は 32% (30/94)、24% (23/94)、*p16* は 22% (21/94)、44% (41/94) にメチル化が認められた。*hMLH1* のメチル化は剖検例の非腫瘍性胃粘膜では認められなかったが、胃癌症例の非腫瘍性胃粘膜では 24% (23/94) に認められることから、非腫瘍性胃粘膜における *hMLH1* のメチル化の検出は発癌リスク診断の分子マーカーとして有用と考えられた。

平成 17 年 / 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：和氣貴祥

論文題目：Promoter Methylation Status of *E-cadherin*, *hMLH1* and *p16* Genes in Non-Neoplastic Gastric Epithelia

(非腫瘍性胃粘膜における *E-cadherin*, *hMLH1*, *p16* 遺伝子プロモーター領域のメチル化の状態)

審査委員：主審査委員 北中千史 (印)

副審査委員 川前金幸 (印)

副審査委員 高永真琴 (印)

審査終了日：平成 17 年 / 月 / 日

【 論文審査結果要旨 】

がん抑制遺伝子 *hMLH1*, *E-cadherin*, *p16^{INK4a}* は胃がんにおいてしばしばプロモーター領域のメチル化を介するエピジェネティックな機序により失活していることが知られている。加えて胃がん症例の非腫瘍性胃粘膜では、非腫瘍性「胃疾患」の胃粘膜を対照とした場合、より高頻度にメチル化が認められることなどからこれら遺伝子のメチル化が胃粘膜の前がん状態を反映している可能性が指摘されている。しかしながらこのようなプロモーター領域のメチル化は年齢や種々の局所環境因子によって影響を受けることから、非腫瘍性胃粘膜におけるこれらがん抑制遺伝子のメチル化の前がん変化としての意義を明らかにするためには、本来「非胃疾患」症例の胃粘膜を対照として検討を行う必要がある。

このような点を踏まえ、和氣貴祥君は本研究においてまず（非胃疾患を原疾患とする）剖検材料を用い胃は勿論のこと、その他の種々の臓器の様々な年齢における *hMLH1*, *E-cadherin*, *p16* 遺伝子のメチル化について検討を行った。その結果、1) *E-cadherin*, *p16* 遺伝子については加齢とともに臓器特異的なメチル化のパターンが出現すること、特に45歳以上の胃では両遺伝子のメチル化が高頻度におきていること、2) *hMLH1* 遺伝子のメチル化は剖検材料では年齢・臓器にかかわらず認めないこと、等を明らかにした。さらに和氣君は胃がん症例の手術材料を対象に腫瘍組織・非腫瘍性胃粘膜組織における各遺伝子のメチル化についても検討を行い、1) *hMLH1* 遺伝子のメチル化が腫瘍部位・非腫瘍部位のペアにおいてよく一致して高頻度に認められること、2) *E-cadherin*, *p16* 遺伝子では不一致が目立ち、かつ非腫瘍部でメチル化を認めながら腫瘍部でメチル化が検出されない症例がしばしば認められること、等を明らかにした。そしてこれらのデータに基づき和氣君は、*hMLH1* 遺伝子のメチル化は正常胃粘膜には認められず胃がんの発生に密接に関わって生じる特異的な現象（前がん変化）であると結論付け、胃粘膜組織における *hMLH1* 遺伝子メチル化の検索が胃がん発生リスクの予測に有用である可能性を提唱した。また、本研究で検討を行ったメチル化部位に限れば、非腫瘍性胃粘膜での *E-cadherin*, *p16* のメチル化は前がん変化としての意義は乏しく、非特異的な加齢性変化であることが示唆された。

以上の研究成果は初めて正常組織における上記遺伝子メチル化の状態を広汎かつ詳細に明らかにした点、そして非腫瘍性胃粘膜における *hMLH1* メチル化の前がん変化としての意義を明瞭に示した点で審査委員会において高く評価された。事実、本研究成果は国際的に高く評価されている *American Journal of Pathology* に掲載されている。

上記の審査内容に基づき、本審査委員会は和氣君が自立的な研究能力と十分な学識を有するものと判断し、全員一致で学位（医学）の授与に相応しい人物であるとの結論に達した。

(1, 200字以内)