

氏名	花 畑 哲 郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第              号
学位授与の日付	平成16年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	DNA methylation of multiple genes and clinicopathological relationship of non-small cell lung cancers (非小細胞性肺癌における遺伝子のメチル化と臨床病理学的 検討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 田中 紀章 助教授 宮崎 正博

#### 学位論文内容の要旨

様々な種類の癌において、癌抑制遺伝子のプロモーター領域のメチル化が遺伝子の不活化に重要な役割を担っている。非小細胞性肺癌においても数種類の遺伝子が高頻度にメチル化を受けることがわかっており、臨床病理所見との関連が研究されている。本研究では、非小細胞性肺癌において高頻度にメチル化されることが報告されている p16, CDH13, RAR- $\beta$  と、他の癌種においてメチル化が報告されている HPP1 について、非小細胞性肺癌におけるメチル化と臨床病理所見との関連について検討した。メチル化の頻度は p16 : 20%, CDH13 : 37%, RAR- $\beta$  : 34%, HPP1 : 13%であった。p16 のメチル化は喫煙歴に関連し、HPP1 のメチル化は扁平上皮癌に比べ腺癌に高頻度に現れた。HPP1 の異所性メチル化の肺癌における報告は今回が初めてであり、データは非小細胞性肺癌のメチル化や喫煙との関連性に関するこれまでの報告と一致するものであった。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は非小細胞性肺癌における4種の癌抑制遺伝子プロモーター領域のメチル化と臨床病理学的所見との相関を解析したものである。本研究者は70例の非小細胞性肺癌検体を用いて、p16, CDH13, RAR- $\beta$ , HPP1 の4種の癌抑制遺伝子プロモーターメチル化を亜硫酸処理によるメチル化特異的PCR法によって解析した。その結果、前3者については20~37%の頻度で癌特異的メチル化を検出し、喫煙歴や性比との関連等既報と一致したデータが得られた。一方、HPP1 遺伝子に関しては比較的低頻度であるものの、肺癌においてメチル化陽性を見出し、特に肺扁平上皮癌よりも肺腺癌で圧倒的に高頻度であることを発見した ( $P=0.03$ )。HPP1 遺伝子のメチル化はこれまで大腸癌においてのみ報告されており、肺癌に関しての陽性例は本研究が初めてのものである。

以上のように、本研究は非小細胞性肺癌に係る癌抑制遺伝子群のプロモーターメチル化に関して新しい知見を得たもので、意義ある研究成果と認めた。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。