

氏名	小 畠 誉 也
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 号
学位授与の日付	平成16年12月31日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Aberrant methylation of <i>p57KIP2</i> gene in lung and breast cancers and malignant mesotheliomas (肺癌, 乳癌, 悪性胸膜中皮腫における <i>p57KIP2</i> 遺伝子のメチル化に関する研究)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 二宮 善文 助教授 宮崎 正博

#### 学位論文内容の要旨

##### [要旨]

*p57KIP2* 遺伝子は cyclin-dependent kinase (CDK)阻害作用をもつ Cip/Kip ファミリーに属し、様々なヒトの癌で不活化される癌抑制遺伝子である。我々は、肺癌・乳癌の臨床検体と細胞株および悪性胸膜中皮腫の臨床検体について *p57KIP2* 遺伝子のメチル化および遺伝子発現レベルについて検討した。

*p57KIP2* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の検索は MSP(methylation specific PCR)法を用いて行った。遺伝子発現は RT-PCR 法を用いて行った。プロモーター領域のメチル化と発現レベルは逆の相関を示した。以上より MSP プライマーが *p57KIP2* 遺伝子のメチル化の検討に適切であることが確認され、MSP 法にてメチル化の検討を行った。その結果、メチル化は肺癌細胞株で 9/27(33%)、肺癌組織で 25/78(32%)、乳癌細胞株で 11/18(61%)、乳癌組織で 17/38(45%)、悪性胸膜中皮腫組織で 1/25(4%)に認められた。正常肺・乳腺組織のメチル化は非常に稀であった。メチル化が認められた細胞株は 5-aza-2' deoxycytidine 処理後、*p57KIP2* 遺伝子の発現レベルは回復した。

以上より肺癌・乳癌で *p57KIP2* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化を高い頻度で認め、同遺伝子がメチル化によって発現抑制を受けることが示された。*p57KIP2* 遺伝子のメチル化と臨床病理学的因子には明らかな相関を認めなかった。

肺癌・乳癌において *p57KIP2* 遺伝子のメチル化は高い頻度に認め、これらの癌での腫瘍形成過程において分子生物学的なレベルで重要な役割を果たしていると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は肺癌、乳癌を対象として癌抑制遺伝子と言われる *p57KIP2* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化の検索を MSP (methylation specific PCR) 法を用いて行ったものである。その結果、メチル化は肺癌細胞株で 9/27(33%)、肺癌組織で 11/18(61%)、乳癌組織で 17/38(45%)、悪性胸膜中皮腫組織で 1/25(4%)に認められた。正常肺・乳腺組織のメチル化は非常に稀であった。メチル化が認められた細胞株は 5-aza-2' deoxycytidine 処理後、*p57KIP2* 遺伝子の発現レベルは回復した。また肺癌・乳癌で細胞株 *p57KIP2* 遺伝子のプロモーター領域のメチル化によって同遺伝子の発現抑制を受ける可能性が示された。しかし *p57KIP2* 遺伝子のメチル化と臨床病理学的因子には明らかな相関を認めなかった。

本研究は、肺癌・乳癌において *p57KIP2* 遺伝子のメチル化が高い頻度に認められ、これらの癌での腫瘍形成過程において分子生物学的なレベルで重要な役割を果たしている可能性を示したもので、価値ある業績と認める。

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。