

|               |   |
|---------------|---|
| 氏 名           | 神 崎 浩 孝   |
| 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 3726 号  |
| 学 位 授 与 の 日 付 | 平成 20 年 9 月 30 日  |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻<br>(学位規則第 4 条第 1 項該当)   |
| 学 位 論 文 題 目   | Single nucleotide polymorphism at codon 133 of the <i>RASSF1</i> gene is preferentially associated with human lung adenocarcinoma risk<br>( <i>RASSF1</i> 遺伝子コドン133における一塩基多型と肺腺癌のリスクとの関連) |
| 論 文 審 査 委 員   | 教授 吉野 正 教授 加藤 宣之 准教授 木浦 勝行  |

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 1 (*RASSF1*)遺伝子における一塩基多型(SNP)と肺癌発症リスクとの関連について検討を行った。*RASSF1*遺伝子は染色体 3p21 領域に位置する遺伝子であり、人における種々の癌で高頻度のヘテロ接合性欠失(LOH)及びプロモーター領域の過剰メチル化による遺伝子の発現消失が報告されているため、癌抑制遺伝子として機能すると考えられている遺伝子である。*RASSF1*の SNP (Ala133Ser)と癌発症リスクとの関連については未だ報告されておらず、本研究により検討を行った。我々は肺癌、頭頸部癌、大腸癌、食道癌、それぞれの患者群と健常人群の遺伝子型を PCR-RFLP 法にて確認し、その遺伝子型分布を基に分子疫学的な症例対照研究を行った。健常人群と比較して、肺癌患者群では Ala/Ser 型の頻度の有意な上昇が認められた( $P=0.028$ )。肺癌において、この Ala/Ser 型を持つ群は、有意に高い調整オッズ比(OR)となることが示された(OR=2.59, 95%CI=1.37-8.12)。特に肺腺癌ではオッズ比が高く、肺扁平上皮癌及び他の癌では、このような有意なオッズ比の上昇は認められなかった。以上により、本研究によって肺癌、特に肺腺癌において、*RASSF1*遺伝子の SNP(Ala133Ser)の遺伝子型分布と癌発症リスクとの関連が示された。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は Ras association (RalGDS/AF-6) domain family member 1 (*RASSF1*)遺伝子における一塩基多型と肺癌の発症リスクとの関係を検討したものである。肺癌、頭頸部癌、大腸癌、食道癌と健常人群の遺伝子型を PCR-RFLP 法で検索し、その遺伝子型分布を基に分子疫学的対照研究を施行した。その結果、健常人群と比較して肺癌患者群では Ala/Ser 型の頻度の有意な上昇が認められた。特に肺腺癌ではオッズ比が高く、肺扁平上皮癌及び他の癌ではこのような有意なオッズ比上昇は認められなかった。この結果、特に肺腺癌では *RASSF1*遺伝子の SNP(Ala133Ser)の遺伝子型分布と発症リスクとの関連が示された。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、肺腺癌の発症リスクについて重要な知見を得たものと評価される。

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。