

氏 名	小 林 成 行
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 4264 号
学位授与の日付	平成20年9月30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	Frequent p16 inactivation by homozygous deletion or methylation is associated with a poor prognosis in Japanese patients with pleural mesothelioma (日本人胸膜中皮腫において高頻度に認められる <i>P16</i> 遺伝子のホモ接合性欠失やメチル化による p16 蛋白の発現消失は、不良な予後に関係している)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 吉野 正 准教授 木浦 勝行

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

日本人悪性胸膜中皮腫における p16 蛋白発現、*P16* 遺伝子欠失およびメチル化の状況を解析した。パラフィン検体 30 検体をもとに、p16 蛋白の免疫染色および *P16* 遺伝子の FISH assay を行い、更に凍結標本 13 検体を用いて、メチル化特異的 PCR を行った。その結果、80% で p16 蛋白の発現消失が、70% で *P16* 遺伝子のホモ接合性欠失が認められた。また、*P16* 遺伝子を保持していた 9 検体のうち、3 検体で p16 蛋白の発現消失が認められた。この 3 検体のうち、凍結標本が存在した 2 検体で、*P16* 遺伝子のメチル化が認められた。予後に関しては、p16 蛋白の発現消失症例は有意に予後不良であった ( $p=0.040$ )。以上より、日本人悪性胸膜中皮腫において p16 蛋白の発現消失が高頻度に認められそれらの症例は予後不良であることと、p16 蛋白の発現消失の主な原因は *P16* 遺伝子のホモ接合性欠失とメチル化であることが分かった。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は日本人悪性中皮腫における p16 蛋白発現、p16 遺伝子欠失およびメチル化の状況を解析したものである。本研究ではパラフィン検体 30 例について p16 蛋白の免疫染色および p16 遺伝子の FISH 解析を行ない、更に凍結標本 13 例を用いて、p16 遺伝子のメチル化特異的 PCR を行なった。その結果、80% で p16 蛋白の発現消失が、70% で p16 遺伝子のホモ接合性欠失が認められた。また、p16 遺伝子を保持していた 9 検体のうち、3 検体で p16 蛋白の発現消失が認められた。この 3 検体のうち、凍結標本が存在した 2 検体で p16 遺伝子のメチル化が認められた。さらに、p16 蛋白の発現消失症例は有意に予後不良であった。以上により、日本人悪性中皮腫において p16 蛋白の発現消失が高頻度に認められ、それらの症例は予後不良であること、p16 蛋白の発現消失の主な原因は p16 遺伝子のホモ接合性欠失とメチル化であることが明らかとなった。

以上のように、本研究は日本人悪性中皮腫では p16 蛋白の発現消失が高頻度に認められ、それらの症例は予後不良であることと p16 蛋白発現消失の主な分子機構を解明したもので、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。