

氏 名	沼 本 邦 彦
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 4036 号
学位授与の日付	平成 21 年 12 月 31 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Frequent methylation of *RASSF1A* in synovial sarcoma and the anti-tumor effects of 5-aza-2'-deoxycytidine against synovial sarcoma cell lines
(滑膜肉腫における *RASSF1A* のメチル化と滑膜肉腫細胞株に対する 5-aza-2'-deoxycytidine の抗腫瘍効果)

論文審査委員 教授 筒井 公子 教授 吉野 正 准教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

軟部肉腫における *RASSF1A* のメチル化と脱メチル化剤 (5-aza-2'-deoxycytidine) の効果を検討した。*RASSF1A* のメチル化は MSP (methylation specific PCR) 法で解析した。滑膜肉腫細胞株を用いて 5-aza-2'-deoxycytidine の *RASSF1A* のメチル化と発現に与える影響を検討した。また、5-aza-2'-deoxycytidine の滑膜肉腫細胞株に対する抗腫瘍効果を検討した。*RASSF1A* のメチル化は軟部肉腫 74 例中 20 例でみられ、そのうち滑膜肉腫は 21 例中 10 例と頻度が高かった。滑膜肉腫細胞株で 5-aza-2'-deoxycytidine による *RASSF1A* の脱メチル化と mRNA の発現が観察された。5-aza-2'-deoxycytidine は滑膜肉腫細胞株に対して抗腫瘍効果を示した。5-aza-2'-deoxycytidine は滑膜肉腫の治療に応用できる可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、軟部肉腫における癌抑制遺伝子 *RASSF1A* のメチル化を MSP (methylation specific PCR) 法で解析し、さらに脱メチル化剤 (5-aza-2'-deoxycytidine) の抗腫瘍効果を検討したものである。種々の癌腫で *RASSF1A* のプロモーター CpG アイランドのメチル化が報告されているが、軟部肉腫でも 27% に認められ、なかでも滑膜肉腫で有意に多く、約 48% に認められた。滑膜肉腫細胞株 SYO-1, HS-SY-II でも *RASSF1A* のメチル化が確認された。脱メチル化剤 (5-aza-2'-deoxycytidine) の投与により SYO-1, HS-SY-II 細胞の *RASSF1A* のメチル化が解除され、mRNA の発現が誘導された。5-aza-2'-deoxycytidine は in vitro で培養細胞 SYO-1, HS-SY-II に対し抗腫瘍効果を示すとともに、マウスに移植した SYO-1 細胞に対してもマウス腹腔内への反復投与により用量依存的に抗腫瘍効果を示した。これらの結果から、滑膜肉腫においても他の癌腫と同様に、プロモーター CpG アイランドのメチル化が *RASSF1A* の不活化に重要な役割を果たしており、脱メチル化剤による治療の可能性が示唆され、重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認める。

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。