

氏名	鈴木 宏光
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 4353 号
学位授与の日付	平成22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	Decreased expression of the <i>SIN3A</i> gene, a candidate tumor suppressor located at the prevalent allelic loss region 15q23 in non-small cell lung cancer (対立遺伝子高頻度欠失領域15q23に位置する癌抑制遺伝子候補 <i>SIN3A</i> 遺伝子の非小細胞肺癌での発現低下)
論文審査委員	教授 藤原 俊義 教授 吉野 正 准教授 木浦 勝行

学位論文内容の要旨

非小細胞肺癌 (NSCLC) に関する癌抑制遺伝子 (TSG) を同定するため、患者 66 例から得た NSCLC 標本について LOH 解析を施行した。マイクロサテライトマーカー 8 個を用い、15q14-24 の新規ホットスポット領域に着目した。有効なデータが得られた 48 例中 33 例 (69%) で、15q23 の D15S984 に allelic loss が高頻度に認められた。この領域の詳細な地図を作成し、*SIN3A* を TSG 候補と同定した。*SIN3A* 遺伝子産物はヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 複合体の構成要素であり、多様なシグナル経路の抑制を介して胎生初期の発達、およびさまざまな細胞の増殖と生存に重要な役割を担っている。発現解析では、NSCLC 31 例中 19 例 (61%) に *SIN3A* mRNA の発現低下が認められ、これは LOH との相関は有意ではなかったものの、他の隣接遺伝子 (16~42%) よりも高頻度であった。このことから、*SIN3A* の発現低下による機能低下が、ヒストンアセチル化を介して増殖関連遺伝子のエピジェネティックな脱制御を惹き起こし、これにより細胞の腫瘍化がおきる可能性が示唆される。著者らの知る限り、これはヒト癌での *SIN3A* 遺伝子発現低下の初めての証拠である。

論文審査結果の要旨

本研究は、外科治療を受けた非小細胞肺癌患者の切除標本において、マイクロサテライトマーカー 8 個を用いて LOH 解析を行ったものである。15q14-24 の領域にて 15q23 に高頻度の欠失がみられ、ヒストン脱アセチル化酵素と複合体を形成する蛋白をコードする *SIN3A* 遺伝子の発現低下を明らかにした。*SIN3A* 発現低下と LOH とに有意な相関はなく、また *SIN3A* 遺伝子変異も検出できなかったが、非小細胞肺癌の発生に関わっていることは示唆された。また、腺癌に比して扁平上皮癌における優位な *SIN3A* 遺伝子発現低下は非常に興味深い結果であり、組織型による差は更なる検討を加えることで新たな知見が期待される。その可能性を示した点で本研究は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。