

氏名	林 達 朗
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 4890 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 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 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	DNA methylation status of <i>REIC/Dkk-3</i> gene in human malignancies (ヒト悪性腫瘍における <i>REIC/Dkk-3</i> 遺伝子の DNA メチル化の検討)
論文審査委員	教授 公文 裕巳 教授 王 英正 准教授 片山 博志

#### 学位論文内容の要旨

*REIC* (Reduced expression in immortalized cells) 遺伝子は様々な悪性腫瘍において発現抑制され腫瘍抑制遺伝子と考えられている。メチル化はその発現抑制機構のひとつで、mRNA はタイプ a、b の 2 つの isoform を有し、タイプ a のプロモーターがより強い活性を有している。そこで本研究ではヒトの様々な悪性腫瘍での *REIC* タイプ a 遺伝子のメチル化の状態を明らかにすることを目的とする。

乳癌、非小細胞性肺癌、胃癌、大腸癌、悪性胸膜中皮腫の *REIC* タイプ a 遺伝子のメチル化を COBRA 法で測定した。*REIC* 遺伝子の発現は rt-PCR を用いて測定した。メチル化の状態と臨床病理学的因子との関連を検討した。

腫瘍細胞において 26%~50% の範囲でメチル化を認めた。細胞株では乳癌において他の癌腫と比べて高いメチル化を認めた。メチル化の程度と遺伝子発現には逆相関を認めた。臨床病理学的因子との相関については、乳癌におけるエストロゲン受容体陽性とメチル化に相関が認められた。

*REIC* 遺伝子のメチル化は様々な悪性腫瘍で認められており、その発現に重要な役割を持つと考えられる。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、様々な悪性腫瘍において発現抑制され腫瘍抑制遺伝子と考えられている *REIC* (Reduced expression in immortalized cells) 遺伝子のタイプ a 遺伝子のメチル化の状態を明らかにすることを目的に実施したものである。タイプ a 遺伝子のメチル化は COBRA 法、遺伝子の発現は rt-PCR を用いて測定し、メチル化の状態と臨床病理学的因子との関連を検討した。その結果、乳癌、非小細胞性肺癌、胃癌、大腸癌、悪性胸膜中皮腫細胞において 26%~50% の範囲でメチル化を認め、特に、乳癌において他の癌腫と比べて高いメチル化を認めた。メチル化の程度と遺伝子発現に逆相関を認めることを示した価値ある業績と判断される。

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。