

氏名	佐藤 妃映
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 4062 号
学位授与の日付	平成22年 3月25日
学位授与の要件	医歯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	Multi-Step Aberrant CpG Island Hyper-Methylation Is Associated with the Progression of Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma (多段階的なCpGアイランドの異常メチル化は、成人T細胞白血病/リンパ腫の進展に関与する)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 小出 典男 准教授 池田 正徳
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

成人 T 細胞白血病/リンパ腫(ATLL)は、急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型に分類され、HTLV-1 感染後長い潜伏期間を経て発症する非常に予後不良の疾患である。我々は、この多段階発癌機構の解明を目的として、エピジェネティクス制御機構の DNA メチル化異常に着眼し解析を行った。

100 症例以上の HTLV-1 キャリアと ATLL の各病型において、8 つの遺伝子(*SHP1*, *p15*, *p16*, *p73*, *hMLH1*, *MGMT*, *HCAD*, *DAPK*)の CpG island のメチル化の有無を検討した結果、HTLV-1 キャリアから ATLL の発症には、特定遺伝子群の DNA メチル化が関与していること、CpG island methylater phenotype (CIMP) を認めることが示唆された。

さらに予後との関連について検討した結果、DNA メチル化が独立した予後因子に成り得ることが示された。

論文審査結果の要旨

成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)は、急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型に分類される。本研究では、発癌機構の解明を目的としてエピジェネティクス制御機構の DNA メチル化異常に着眼し、8 つの遺伝子 (*SHP1*, *p15*, *p16*, *p73*, *hMLH1*, *MGMT*, *HCAD*, *DAPK*) の CpG island のメチル化の有無を検討した。その結果、HTLV-1 感染から ATLL の発症には、特定遺伝子群の異常 DNA メチル化と CpG island が関与する DNA メチル化調節機構の破綻が関与している可能性が示された。急性型・リンパ腫型・慢性型・くすぶり型でのメチル化の変化の観察から、多段階発癌機構にエピジェネティクスな異常の蓄積が関与していることも示し、特定遺伝子のメチル化やメチル化遺伝子数は独立した予後因子に成る可能性を示した。現在、患者の経時的なメチル化の変化も観察しており、今後も興味深い研究成果見込まれる。

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。