

氏名	小南賢吉郎
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 3957 号
学位授与の日付	平成 21 年 6 月 30 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	Methylation in <i>p14ARF</i> is frequently observed in colorectal cancer with low-level microsatellite instability (<i>p14ARF</i> のメチル化は低レベルマイクロサテライト不安定性の大腸癌によく認められる)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 山本 和秀 准教授 近藤 英作

学位論文内容の要旨

大腸癌は、Microsatellite Instability (MSI、マイクロサテライト不安定性) の程度によって、MSI-High (MSI-H), MSI-Low (MSI-L), そして Microsatellite stable (MSS) に分類される。MSI-H 癌の分子生物学的原因や臨床病理学的特徴は明らかにされているが、MSI-L 癌については未だ不明な部分が多い。近年、遺伝子プロモーター領域の CpG 島のメチル化の異常が大腸癌によく認められることが明らかにされ、そのメチル化異常の分布は MSI-H, MSI-L, MSS で異なる可能性が示唆されている。我々は、プロモーター領域のメチル化がいかに関与するかに及ぼすのかを調べるために、大腸癌に関連した 8 つのプロモーター領域のメチル化の状態、MSI 表現型、234 の大腸癌の KRAS/BRAF mutation を解析した。これにより *p14^{ARF}* のプロモーター領域のメチル化は、KRAS 変異のある MSI-L の大腸癌でよく見られることがわかった。MSI-H 表現型は、予想通り MLH1 のメチル化と関連していた。MSS 表現型は、*p16^{INK4a}* と MGMT のメチル化と関連があった。*p14^{ARF}* のメチル化は MSI-L と診断するのに重要な変化であると考えられる。

論文審査結果の要旨

大腸癌はその遺伝的不安定性、特にマイクロサテライト不安定性 (MSI: Microsatellite Instability) の程度によって、MSI-High, MSI-Low, そして MS-Stable に分類される。MSI-H 癌の分子生物学的な解明は進んでいるが、MSI-L 癌の成因など詳細は明らかにされていない。

本研究は MSI-L 癌の成因に迫るために、234 例の大腸癌検体について、Genetic および Epigenetic な解析を行なったものである。本研究者は大腸癌に関連した 8 遺伝子のプロモーター領域メチル化、MSI 表現型、KRAS, BRAF 両遺伝子の変異などを解析している。その結果、癌抑制遺伝子 *p14^{ARF}* のプロモーター領域のメチル化が、KRAS 変異のある MSI-L 大腸癌によく見られることがわかった。MSI-H 表現型は既報どおり MLH1 遺伝子のメチル化と関連していることが確認された。また、MSS 表現型は *p16^{INK4a}* と MGMT 遺伝子のメチル化と関連があった。これらのことから、*p14^{ARF}* のメチル化が MSI-L を診断するために有用であると考えられる。

以上のように、本研究は MSI-L 大腸癌の診断に *p14^{ARF}* のプロモーター領域メチル化の解析が有用であることを示し、大腸癌発症の分子的基盤の一部を明らかにしたもので、新知見を得たと評価できる。

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。