

氏名	大 釜 陽 一 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 号
学位授与の日付	平成16年9月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（二）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Prevalent hyper-methylation of the <i>CDH13</i> gene promoter in malignant B cell lymphomas （B細胞性悪性リンパ腫におけるCDH13遺伝子プロモーター領域の高頻度メチル化）
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 保田 立二 助教授 野口 雄司

#### 学位論文内容の要旨

カドヘリンファミリーに属するH-カドヘリン（CDH13）の発現は細胞認識、細胞接着に重要である。一方、種々の癌でCDH13遺伝子のメチル化、欠失が報告されており当研究で我々はリンパ腫を含めた造血器腫瘍細胞株とB-DLCL症例リンパ節を対象とし16q24領域のアレルの欠失及びCDH13遺伝子プロモーター領域のメチル化の有無を検討した。6種の細胞株でCDH13遺伝子の発現低下が認められ（RT-PCR法）、またメチル化DNAを特異的に増幅するMethylation-specific polymerase chain reaction（MSP）法で上記全ての細胞株と68%（19症例中13）のびまん性大細胞性Bリンパ腫（B-DLCL）においてCDH13遺伝子プロモーター領域のメチル化を確認した。そのメチル化頻度はp15、p16遺伝子のそれと同程度であった（68%、74%）。Bisulfite 処理後、Bisulfite-Genomic-Sequencing法によりプロモーター領域の CpG sites が高密度にメチル化されている事を見出し、その細胞株を5-aza-2'-deoxycytidineで脱メチル化処理をすると低下していたCDH13遺伝子の発現は回復した。CDH13遺伝子のメチル化とその遺伝子領域でのヘテロ接合性の欠失（LOH）が同時に認められたB-DLCLではCDH13遺伝子の発現はコントロールと比べて著明に低下しており、以上の結果、考察からCDH13遺伝子のメチル化とそのアレルの欠失はB-DLCLの癌化に関与している可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

H-カドヘリン（CDH13）は細胞認識・細胞接着に重要な役割を果たす遺伝子であるが、種々のがんが発現が低下しており、強制発現によって腫瘍性が低下したとの報告もある。本研究は、予後不良の悪性腫瘍であるびまん性大細胞性B細胞悪性リンパ腫（B-DLCLs）について、CDH13 の発現とプロモーターのメチル化および LOH との関係を検討したものである。まず検索した6種の株細胞では全てにおいて CDH13 の発現が低下しており、同時にプロモーター領域がメチル化されていた。この細胞株を 5-aza-2'-deoxycytidine で処理すると、CDH13 の発現が誘導された。B-DLCLs 患者のリンパ節を調べたところ、19 例中 13 例にプロモーターのメチル化、8 例に CDH13 周辺の LOH を認めた。プロモーター領域のメチル化と LOH を同時に認めた例では、CDH13 の発現が低下していた。以上の結果から大釜君は、CDH13 のメチル化とアレルの欠失が B-DLCLs の発生に関与しているものと推察している。予備審査委員会は、本研究が B-DLCLs の病態を解明し治療戦略を構築する上で一定の意義を有すると判断した。

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。