

氏名	藤原 慶一
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 4041 号
学位授与の日付	平成17年6月30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	Identification of Epigenetic Aberrant Promoter Methylation in Serum DNA Is Useful for Early Detection of Lung Cancer (血清DNAにおけるプロモーター領域のメチル化検出は肺癌の早期発見に有用である)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 田中 紀章 助教授 伊達 洋至

#### 学位論文内容の要旨

検診にて胸部異常陰影を指摘された患者の血清より DNA を抽出した後、methylation-specific PCR 法を用いて、5つの癌抑制遺伝子についてプロモーター領域のメチル化検出を試みた。血清を採取した200人のうち、91人が肺癌、100人が良性呼吸器疾患と診断され、肺癌以外の悪性疾患患者9人は解析から除外した。肺癌患者血清においてメチル化DNAを認める頻度は、6.6-18.7%であり、感度、特異度、陽性的中率はそれぞれ49.5%、85.0%、75.0%であった。一人あたりに観察されたメチル化の平均総数は、非肺癌患者と比較し肺癌患者に有意に高値であった。さらにメチル化が認められた患者では肺癌に罹患している可能性が有意に高率であった。臨床病期別では、I期における従来の腫瘍マーカーの陽性率が11.3%であったのに対して、メチル化は50.9%であり、早期の段階でも検出可能であった。血清DNAにおけるメチル化検出は肺癌の早期発見に有用であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は末梢血中の遊離DNAにおける癌抑制遺伝子プロモーターのメチル化を検出することにより肺癌の早期診断が可能であるか否かを検討したものである。検診で胸部異常陰影を指摘された患者で91名の肺癌患者を含む191名の末梢血DNAを用い、MGMT, p16, RASSF1, DAPK, RARBの5種の遺伝子プロモーター領域のメチル化をメチル化特異的PCR法により解析した。その結果、肺癌患者では各遺伝子のメチル化頻度は6.6～18.7%で、何れも非肺癌患者に比べて有意に高く、感度、特異度、陽性的中率は各々49.5, 85, 75%であった。何れかの1遺伝子にメチル化を認めた患者の肺癌に関するオッズ比は5.28 (95%信頼区間 2.39-11.7) となり、統計的に極めて有意であった。特に、従来の腫瘍マーカー陽性率が11.3%であった早期肺癌 (I期) でも50.9%のメチル化を検出したので、血清DNAによるメチル化検出は肺癌の早期発見に有用であることが示唆された。

以上のように、本研究は血清DNA中の癌抑制遺伝子プロモーター領域のメチル化検出は肺癌の早期発見に有用であることを示したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。