

氏名	梅村茂樹
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 3774 号
学位授与の日付	平成20年12月31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	Aberrant promoter hypermethylation in serum DNA from patients with silicosis (珪肺患者における血清DNAメチル化)
--------	---

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 小出 典男 准教授 近藤 英作
--------	-----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

珪肺は肺癌の独立したリスク因子である。本研究では、珪肺患者の血清 DNA メチル化ステータスを検証するとともに、それが珪肺患者において肺癌の早期診断に有用であるかを検証する。コントロール (n=20)、珪肺非肺癌 (n=67)、珪肺肺癌 (n=11) 患者の血清より DNA を抽出し、methylation-specific PCR 法を用いて 5 つの癌抑制遺伝子のプロモーター領域のメチル化検出を試みた。5 つの遺伝子のうち少なくとも 1 つにメチル化を認める頻度は、珪肺非肺癌と比較し珪肺肺癌患者で有意に高値であった (p=0.006)。さらに、シリカ曝露年数の長い (30 年を超える) 症例において有意にメチル化の検出率が高かった (p=0.017)。年齢、喫煙状態、珪肺レントゲン所見はメチル化ステータスに影響を与えなかった。少なくとも一つの遺伝子にメチル化を有する患者の肺癌オッズ比は 9.77 倍 (p=0.009) であった。血清 DNA メチル化の検出は珪肺患者の中から肺癌を早期に発見するのに有用な手段となる可能性が示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は肺癌の独立リスク因子である珪肺の患者の血清 DNA 中における癌抑制遺伝子群のプロモーター部位メチル化を解析し、この情報が珪肺患者における肺癌の早期診断に有用であるかを検討したものである。本研究者らは対照 (20 例)、珪肺非肺癌 (67 例)、珪肺肺癌 (11 例) 患者の血清 DNA を抽出し、methylation-specific PCR 法を用いて 5 種類の癌抑制遺伝子 (DAPK, MGMT, p16INK4a, RAR $\beta$ , RASSF1A) プロモーター領域のメチル化を解析した。その結果、5 遺伝子のうち何れか一つ以上にメチル化を認める頻度は、珪肺非肺癌と比較して珪肺肺癌患者で有意に高値であった (p=0.006)。さらに、シリカ曝露年数の長い症例においてメチル化の検出率が有意に高かった (p=0.017)。少なくとも一つの遺伝子にメチル化を有する珪肺患者の肺癌オッズ比 (調整) は、9.77 倍 (p=0.009) であった。このように、血清 DNA 中における癌抑制遺伝子群のプロモーター部位メチル化の検出は、珪肺患者の肺癌早期発見に有用な手段となる可能性が示唆された。

以上のように、本研究はレントゲン像の背景等により早期発見が困難な珪肺患者の肺癌診断に血清 DNA メチル化が有用な手段となる可能性を示したもので、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。