

氏名	堀井 城 一 朗
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 3977 号
学位授与の日付	平成 21 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬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 of estrogen receptor 1 in colorectal adenomas is not age-dependent, but is correlated with <i>K-ras</i> mutation (大腸腺腫におけるエストロゲンレセプター 1 のメチル化は年齢に依存せず, <i>K-ras</i> 変異に関連する)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 清水 憲二 准教授 猶本 良夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

エストロゲンレセプター1 (*ESR1*) は、正常の大腸粘膜において加齢に関連して高メチル化状態になることが報告されているが、大腸腫瘍におけるこの領域のメチル化についての知見は少ない。本研究では105検体の大腸腺腫について、*ESR1*のメチル化を測定し、うち47検体で背景の正常大腸粘膜のメチル化との関連について検討した。また、大腸腺腫のメチル化と加齢の関連についておよび、*K-ras*変異を含めた臨床病理学的因子との関連についても検討した。大腸腺腫のメチル化と正常大腸粘膜のメチル化には関連がなく、加齢も関連がなかった。重回帰解析では *K-ras* 変異が *ESR1* の高メチル化に ($p=0.0018$)、飲酒が低メチル化に ($p=0.02$) 関与していた。また *K-ras* 変異の関連について *ESR1* と *O*⁶-methylguanine DNA methyltransferase (*MGMT*) の比較検討を行ったところ、*ESR1* との関連がより強く認められた。以上より大腸腺腫における *ESR1* のメチル化の役割が正常大腸粘膜とは異なっており、大腸の腫瘍化過程に関与していることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はエストロゲンレセプター1 (*ESR1*) の大腸腫瘍におけるメチル化を検討したものである。105例検体の大腸腺腫について *ESR1* のメチル化を測定し、そのうち47検体では背景の正常大腸粘膜のメチル化との関連について検討している。また大腸腺腫のメチル化と加齢の関係、*K-ras* 変異を含めた臨床病理学的因子との関連も検討した。その結果、大腸腺腫のメチル化と正常大腸粘膜のメチル化とは関連がなく、加齢も関連がなかった。重回帰解析では *K-ras* 変異が *ESR1* の高メチル化に関係し ($p=0.0018$)、飲酒が低メチル化に関与していた ($p=0.02$)。また *K-ras* 変異について *ESR1* と *MGMT* の比較検討をしたところ、*ESR1* との関連がより強く認められた。これらの結果、*ESR1* のメチル化は大腸の腫瘍化に関与していることが示唆された。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、大腸腺腫の腫瘍化過程について重要な知見を得たものと評価される。

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。