

氏名	竹田正範
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 4319 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 25 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	Expansion of CpG Methylation in the SFRP2 Promoter Region during Colorectal Tumorigenesis (大腸癌形成過程に伴う癌抑制遺伝子 SFRP2 遺伝子プロモーター領域の異常メチル化の拡散)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 山本 和秀 准教授 阪口 政清

学位論文内容の要旨

癌抑制遺伝子 *SFRP2* は Wnt 阻害遺伝子であり、近年、大腸癌において、そのプロモーター領域の異常メチル化が高頻度に認められることが示された。我々は、大腸の腫瘍形成過程において、*SFRP2* のメチル化パターンは変化するものと仮定し、569 の大腸組織標本（大腸癌組織 [CRCs] : 222, 腺腫様ポリープ [APs] : 103, 大腸癌患者の正常部大腸粘膜 [N-Cs] : 208, 大腸内視鏡検査で異常の無かった受検者の正常部大腸粘膜 [N-Ns] : 36）について *SFRP2* プロモーターの 2 つのメチル化領域 (A 領域と B 領域) のメチル化を調べた。*SFRP2* メチル化を広範囲 (A, B 両領域) と部分的 (A, B どちらかの領域) に認めた割合はそれぞれ CRCs: 61.7%, 24.8%, APs: 8.7%, 37.9%, N-Cs : 3.9%, 39.9%, N-Ns : 0%, 11.1% であった。*SFRP2* プロモーターの広範囲なメチル化は主に CRCs で認められ、部分的なメチル化は主に APs で認められた。*KRAS* 変異型 APs は *SFRP2* のメチル化パターンとは関連性が認められなかったが、*KRAS* 変異のある CRCs は *SFRP2* プロモーターの広範囲なメチル化と関連性が認められ ($p < .0001$) , RAS-RAF 経路の遺伝子変化は、60%以上の進行大腸癌にみられる *SFRP2* プロモーター内の CpG メチル化の広がりよりも早期に起こる変化である可能性が示された。

論文審査結果の要旨

本研究は大腸癌に関係する新しい癌抑制遺伝子、*SFRP2* のプロモーター領域の異常メチル化を大腸癌の進展に沿って詳細に解析したものである。大腸癌組織、腺腫様ポリープ、患者正常部位大腸粘膜、健常人の正常大腸粘膜、計 569 例について、*SFRP2* のプロモーター領域の 2 カ所 (A, B 領域) のメチル化状態を COBRA 法によって解析した。その結果、*SFRP2* プロモーター領域の広範囲なメチル化は主に大腸癌で見られ、部分的なメチル化は主にポリープで認められた。正常粘膜では A 領域に若干のメチル化が見られるのみであった。また、癌における広範囲なメチル化は *KRAS* 遺伝子の活性化変異と有意な相関があったが、腺腫では相関が見られなかった。このように、Adenoma-Carcinoma Sequence という大腸癌の多段階過程に沿って、*SFRP2* のプロモーター領域のメチル化が徐々に拡散することが初めて明らかになった。

以上のように、本研究は大腸癌の多段階発癌の過程で、*SFRP2* 遺伝子プロモーター領域のメチル化パターンが病態に一致して変化することを発見したもので、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。