

学位授与番号	甲第 1852 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	橋本 学
学位論文題目	Analysis of telomeric single-strand overhang length in human endometrial cancers (子宮内膜癌における、テロメア末端オーバーハング長の解析)
論文審査委員	主 査 教 授 多久和 陽 副 査 教 授 山本 博 並木 幹夫

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

染色体末端のテロメア配列は 3' 側が一本鎖で約 75~200nt 程度オーバーハング(3'-OH)しており、ループ構造を形成することで、染色体の安定化に寄与している。末端複製問題によるテロメア長の短縮が、細胞の老化と深く関係していることは従来指摘されてきたが、近年 3'-OH 長の短縮が細胞の老化とより強く関連している可能性が示されている。今回、子宮内膜癌において、腫瘍の 3'-OH 長と臨床病理学的特徴との関連について検討を行った。

3'-OH 長の測定には Telomere-oligonucleotide ligation assay(T-OLA)法を用いた。多数の検体を比較するため、HeLa 細胞の 3'-OH 長をコントロールとして相対長を計測した。3'-OH 長と細胞の老化に関して、ヒト臍帯血管内皮細胞(HUVEC, 非腫瘍細胞株)の 3'-OH 長の経時変化を観察して確かめた。子宮内膜癌 63 例、正常子宮内膜 22 例について、3'-OH 長を測定した。子宮内膜癌においては、テロメア長、テロメラーゼ活性についても測定を行った。以上の測定結果と腫瘍の臨床病理学的特徴との関連を検討した。HUVEC 細胞の経時変化では、3'-OH 長の短縮がテロメア長の変化よりも強く細胞の老化と関与していることが示された。子宮内膜癌の 3'-OH 長はコントロールの 0.24 から 1.78 倍のばらつきを示した。臨床病理学的特徴の中では腫瘍の grade と強い相関を示し、G3 では平均 0.92 に対し G1 では 0.54 と、G3 で有意( $p < 0.01$ )に長い 3'-OH 長を有していた。さらに正常子宮内膜では、子宮内膜癌に比べて有意( $p < 0.01$ )に長い 3'-OH 長が観測された。子宮内膜癌においては、3'-OH 長と、テロメア長、テロメラーゼ活性との間に相関はみられなかった。子宮内膜癌の 3'-OH 長が正常子宮内膜に比べて短いことより、3'-OH の短縮による染色体の不安定化が発癌のきっかけとなっている可能性が考えられた。また、G3 腫瘍においてより長い 3'-OH がみられたことより、癌化の後には 3'-OH が長く保たれていることが染色体を安定化させ腫瘍の増殖能を高く保持していると考えられた。3'-OH 長が子宮内膜癌において、腫瘍の悪性度を示す新しい分子マーカーとなり得る可能性が示唆された。

以上、本研究は、ヒト子宮癌におけるテロメアのオーバーハング構造と臨床病理学的特徴との関連を解明した労作であり、学位に値すると評価された。