

学位授与番号	甲第 1684 号		
学位授与年月日	平成 17 年 3 月 22 日		
氏 名	奥 田 俊 之		
学位論文題目	The profile of <i>hMLH1</i> methylation and microsatellite instability in colorectal and non-small cell lung cancer (大腸癌と非小細胞肺癌における <i>hMLH1</i> 遺伝子メチル化のプロファイルとマイクロサテライト不安定性)		
論文審査委員	主 査	教 授	中 尾 眞 二
	副 査	教 授	三 輪 晃 一
		教 授	源 利 成

内容の要旨及び審査の結果の要旨

マイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability : MSI) は DNA 修復機構の異常の結果生じ、癌の予後や臨床病理像と関連することが知られている。一方、*hMLH1* は DNA 修復酵素の一つで、その遺伝子プロモーター領域のメチル化による発現抑制は MSI の獲得機構の一つである。我々は胃癌における *hMLH1* 近位プロモーター領域のメチル化と MSI の強い相関を以前に報告した。今回は対象を大腸癌、非小細胞肺癌に拡大し両者の関係を検討した。対象は大腸癌 174 例、非小細胞肺癌 94 例の切除組織で、DNA のメチル化は real-time methylation specific PCR によって解析した。プロモーター領域は遠位側より近位側の順に A 領域、B 領域、C 領域の 3 領域に分けて解析した。MSI 診断には 5 種類のマイクロサテライトマーカーを用いた。得られた結果は以下のように要約される。

1. 大腸癌では幅広く *hMLH1* のメチル化が生じていたが、非小細胞肺癌ではメチル化をほとんど認めなかった。また大腸癌の 10.4% に MSI を認めたが、非小細胞肺癌では MSI は皆無であった。非小細胞肺癌のメチル化や MSI に関する過去の報告は少なく、人種や喫煙習慣によりその結果は多様であることから、非小細胞肺癌については今後さらなる研究が必要と考えられた。
2. 大腸癌では C 領域にメチル化があればすべてが MSI 陽性であったが、MSI 陽性の 14 例中 6 例にはいずれの領域にもメチル化を認めなかった。胃癌では MSI の存在と C 領域のメチル化が完全に一致したことから、*hMLH1* のメチル化解析で MSI 診断を代用できると考えられた。一方、大腸癌での一致率は 60% 程度であったことから、*hMLH1* のメチル化から MSI の存在を予測することはできないと考えられた。大腸癌の MSI に関しては *hMLH1* のメチル化以外の要因も示唆された。
3. 大腸癌での MSI は高齢者、近位大腸、低分化腺癌または粘液癌に多かった。また C 領域のメチル化と MSI を組み合わせて検討すると MSI 陽性、メチル化陽性群は高齢者、近位大腸に多く、その半数は高分化腺癌であった。一方、MSI 陽性、メチル化陰性群ではこのような偏りはみられなかった。

本研究は、*hMLH1* メチル化のパターンとその MSI との相関が、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌の異なる癌種間で大きく異なっていることを初めて示したものであり、学位に値する研究であると判断された。