

氏名	陳 利 生
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 3636 号
学位授与の日付	平成 13 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 2 項該当)
学位論文題目	Genetic Alterations of Candidate Tumor Suppressor <i>ING1</i> in Human Esophageal Squamous Cell Cancer (ヒト食道癌における癌抑制遺伝子候補 <i>ING1</i> の遺伝子変異)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 許 南浩 教授 岡田 茂

学位論文内容の要旨

ING1 遺伝子は細胞核に存在し、細胞周期を調節するタンパク質をコードする。この遺伝子の過剰は細胞の増殖を抑制し、またアポトーシスを誘発することが様々な実験系で解ってきた。*ING1* 遺伝子は 13q33-34 に存在することが確認されている。一方、食道扁平上皮細胞癌(ESCC)では染色体 13q の末端の領域を欠損することが知られている。従って、この *ING1* 遺伝子の腫瘍特異的な変異、あるいは対立遺伝子の欠損(LOH)、あるいは *ING1* 蛋白の発現の異常が食道癌の発癌に関与するか否かを調べた。31 症例の ESCC 中で、58.9%が染色体 13q33-34 で LOH を示した。また、*ING1* 遺伝子のコード領域に腫瘍特異的な 4 つの missense mutation が見つかった。免疫組織学的な検討では、すべての食道癌症例で *ING1* タンパクの発現低下がみられた。従って *ING1* 遺伝子の正常な機能の停止を誘導する遺伝的あるいは epigenetic な変異が食道扁平上皮癌の発癌に関与する可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は比較的新しい癌抑制遺伝子候補、*ING1* のヒト食道癌における遺伝子変異及び発現の変化を解析したものである。31 例の食道扁平上皮癌のうち、本遺伝子の位置する染色体 13q33-34 においてヘテロ接合性の消失 (LOH) を示したものは約 55% に及び、頭頸部癌と同様に高い値を示した。これらの症例標本の RNA から RT-PCR によって増幅した本遺伝子の mRNA における変異を検索した結果、4 例にミスセンス変異が発見された。何れも第 214~270 コドンの PHD zinc finger domain における変異で、この遺伝子産物の機能に影響を与える変異であることが示唆された。一方、免疫組織学的解析では、*ING1* 蛋白質は正常胃粘膜で高く発現していることや正常食道粘膜でも弱いながら発現していることが判明したが、全ての食道癌の癌部では殆ど発現が見られなかった。以上のように、*ING1* 遺伝子の LOH と点突然変異がヒト食道癌の発症に部分的に関与している可能性が示唆された。また、調べた全ての食道癌において *ING1* 蛋白質の発現が低いことより、本遺伝子の epigenetic な変化が食道の発癌に関与している可能性も示された。

以上のように、本研究はヒト食道癌における癌抑制遺伝子候補 *ING1* の初めての遺伝子変異並びに発現の低下を報告したもので、意義の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。