

氏名	富井 邦年
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 3290 号
学位授与の日付	平成18年12月31日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Aberrant Promoter Methylation of <i>Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3</i> Gene in Human Cancers (ヒト癌腫におけるインスリン様成長因子結合タンパク-3 遺伝子プロモーター領域の異常メチル化)
論文審査委員	教授 筒井 公子 教授 清水 憲二 助教授 坂口 孝作

学位論文内容の要旨

インスリン様成長因子結合タンパク-3 (IGFBP-3) は成長抑制シグナルとして考えられている。ヒト癌腫での *IGFBP-3* メチル化と臨床病理学的因子を比較した。バイサルファイト処理 DNA のシーケンス、real-time RT-PCR での発現定量結果から Methylation-specific PCR 法を確立した。メチル化の頻度は胃癌細胞株 6/13(46%) 検体 16/24(67%)、大腸癌細胞株 4/8(50%) 検体 15/26(58%)、乳癌細胞株 3/11(27%) 検体 7/39 (18%)、悪性中皮腫株 1/5(20%) 検体 18/56(32%)であった。特に悪性中皮腫では日本での頻度 12/16(75%)はアメリカでの頻度 6/40(15%)と比較し優位に高く人種差があることが示唆された。また胃癌で前庭部の検体にて頻度が高い傾向にあった。*IGFBP-3* メチル化はサイレンシングに重要な役割を果たしており、IGFBP-3 はいくつかの癌腫において癌抑制遺伝子として働いていることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、インスリン様成長因子結合タンパク質-3 (IGFBP-3) 遺伝子のプロモーター領域のメチル化を methylation-specific PCR で調べ、ヒト腫瘍細胞におけるメチル化の頻度を比較したものである。IGFBP-3 は成長抑制シグナルと考えられており、その遺伝子は癌抑制遺伝子の1つと見なされている。プロモーター領域のメチル化は下流遺伝子のサイレンシングに重要な役割を果たしており、IGFBP-3 遺伝子プロモーター領域のメチル化が腫瘍細胞で起こっている可能性が考えられた。培養細胞株(胃癌、大腸癌、乳癌、悪性中皮腫)と患者検体(同じく胃癌、大腸癌、乳癌、悪性中皮腫)でメチル化の頻度を比較したところ、胃癌、大腸癌では50-70%のサンプルでメチル化が認められたが、乳癌では20-30%で認められたのみであった。悪性中皮腫では日本(75%)とアメリカ(15%)で異なった。これらの結果から、いくつかの癌腫ではIGFBP-3が癌抑制遺伝子として働いていることが示唆され、価値ある業績であると認める。

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。