

審査の結果の要旨

氏名 牛久哲男

本研究は Epstein-Barr virus (EBV) 関連胃癌の発生における癌関連遺伝子プロモーターのメチル化異常の役割を明らかにするため、EBV 関連、および非関連胃癌手術検体を用いて、Methylation specific PCR 法によりメチル化異常の解析を行い、下記の結果を得ている。

1. EBV 関連胃癌では非関連胃癌と比較し、複数の癌関連遺伝子プロモーターのメチル化異常が有意に高頻度で見られることを示した。
2. 特に *p73* 遺伝子プロモーターのメチル化異常は最も高頻度、かつ特異的に認められ、他の EBV 関連腫瘍でも比較的高頻度に見られる変化であることから、EBV 感染特異的なメチル化異常機構の存在が示唆された。
3. 小型早期胃癌の検討により、EBV 関連胃癌における高頻度のメチル化異常は、発癌早期からみられる変化であることを示した。
4. EBV 関連胃癌の背景粘膜のメチル化異常は低頻度であり、非関連胃癌の背景粘膜と差がないことを示し、本腫瘍におけるメチル化異常は EBV 感染に伴い引き起こされる変化である可能性が高いことを示した。
5. 免疫組織化学的検討により、EBV 関連胃癌では非関連胃癌と比較して、*p53* 遺伝子変異の頻度は低いが、正常 *p53* 蛋白過剰発現が認められることを示した。

以上、本論文は EBV 関連胃癌において、癌関連遺伝子プロモーターのメチル化異常が高頻度に見られることを明らかにし、本腫瘍発生に重要な機構である

と考えられた。本研究はこれまでほとんどわかっていなかった、EBV 関連胃癌の発生機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。