

審査の結果の要旨

氏名 井村昌義

本研究は、卵巣がん発がんにおけるDNAメチル化異常の関与を明らかにするため、正常卵巣上皮由来細胞株HOSE6-3を対照として病理組織型の異なる臨床検体由来の13の卵巣がん細胞株における、18の遺伝子のプロモーター領域CpGアイランドのメチル化状態およびそれら遺伝子の発現との関係を調べたものであり、下記の結果を得ている。

1. 異常メチル化の頻度は*RASSF1A*を筆頭に、*ESR1*, *FLNS*, *HAND1*, *LOX*, *HRASLS*, *MGMT*, *CDKN2A*, *THBD*, *MLH1*, *CDH1*, *GSTP1*の順に高かった。*TERC*, *TIMP3*におけるメチル化は部分的であり、また*BRCA1*においては全くメチル化を認めなかった。*MAGE-A3*, *-B2*, *-A1*における異常脱メチル化はそれぞれ8, 4, 3種の細胞株において見られた。非メチル化DNA分子を含まない細胞からの遺伝子発現は一貫して見られず、メチル化と発現との間に相関を認めた。
2. 異常メチル化は粘液性腺癌および低分化/未分化癌由来細胞株の*MCAS*, *RMUG-L*, *RTSG*, *TYK-nu*において頻度が高く、漿液性腺癌由来株の*HTOA*, *JHOS-2*, *OV-90*においては低頻度であった。異常脱メチル化は*OV-90*, *OVK-18*, *ES-2*において頻度が高かった。

以上、本論文は、メチル化の異常が卵巣がん細胞株の少なくとも一部で高頻度に認められ発がんの重要な機構の一部を成している可能性があることを示していることを明らかにした。本研究は、卵巣がんの特異的な特異的なメチル化異常が発見されることにより、卵巣がんの早期発見・治療奏功・予後改善につながるような、卵巣がんエピジェネティック研究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。