

審査の結果の要旨

氏名 寺田 琴江

本研究では、様々ながんの発生と進展に深く関わることが知られている DNA のメチル化異常に注目し、がんの遺伝子異常と関連があると報告されている CpG アイランドメチル化形質 (The CGI methylator phenotype: CIMP) と、乳がんにおける *HER2* 遺伝子異常についての解析を試みたもので、下記の結果を得ている。

1. 乳がん組織中の乳がん細胞含有量の測定を、摘出したがん組織の HE 標本から、顕微鏡下でがん細胞と、がん細胞以外の細胞の数をそれぞれ計測したところ、がん細胞含有率は、 $22.9 \pm 0.3\%$  と  $19.8 \pm 5.2\%$  (平均値 ± 標準偏差) であることが示された。
2. 手術検体におけるがん部と非がん部のメチル化レベルの測定を行ったところ、測定したほとんどの症例と遺伝子で、がん部のメチル化レベルのほうが高いことが確認された。これより、がん部のメチル化レベルの高さは、がん細胞由来であることが示された。
3. 63 症例の乳がん組織中のメチル化レベルを、CIMP のマーカー遺伝子である 11 個、及びがん抑制遺伝子である 3 個の遺伝子について測定した。メチル化レベルのカットオフ値を、10%、20%と設定し、2 つのカットオフ値で各検体のもつメチル化された遺伝子数の検討を行ったが、どちらも同じ傾向を示すことが示された。
4. 乳がんにおける CIMP の検討は、メチル化された遺伝子数によって CIMP-high, CIMP-low, CIMP-negative の 3 群に分類し検討した。CIMP-high を、メチル化された遺伝子数が 3 個以上のカットオフ数とすると、CIMP-high は 16 例、CIMP-low は 26 例、CIMP-negative は 21 例であった。また、メチル化された遺伝子数のカットオフ数を 4 個以上とすると、CIMP-high は 8 例、CIMP-low は 34 例、CIMP-negative は 21 例となった。
5. *HER2* 遺伝子増幅は FISH 法にて解析したところ、乳がん 63 例中 24 例 (38%) に *HER2* 遺伝子増幅を認めた。*HER2* 遺伝子増幅をメチル化された遺伝子数で分類し、

その相関を傾向解析したところ、メチル化された遺伝子数が多い群ほど、有意差を持って *HER2* 遺伝子増幅が多いことが示され ( $P < 0.001$ )、これは、2つのカットオフ数ともに、同様であった。

6. 3個のがん抑制遺伝子のメチル化と CIMP の解析では、3つのがん抑制遺伝子いずれも、CIMP との相関は認められなかった。また、*HER2* 遺伝子増幅以外の乳がんの臨床病理学的所見の中では、高い核異型度と CIMP には有意差を持って相関が認められ、病理学的 stage、閉経状態とは相関の傾向が認められた。しかし、リンパ節転移の有無、ホルモンレセプターの発現とは、相関は認められなかった。

以上、乳がんにおける CIMP と *HER2* 遺伝子増幅に相関が認められることを明らかにした。本研究は、CIMP と乳がんの関係を示した初めての報告である。これらは乳がんの発がんメカニズムの解明や今後の治療の発展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。