

審査の結果の要旨

氏名 岡 大 嗣

本研究は食道扁平上皮癌（ESCC）の発生に深く関わっていると考えられる飲酒および喫煙が、食道粘膜にどのようなエピジェネティックな変化を与えているか明らかにするため、ESCCの背景食道粘膜におけるDNAメチル化異常について定量的な計測を行い、飲酒、喫煙との関係を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. 3種類のヒトESCC細胞株を脱メチル化剤で処理後、オリゴヌクレオチドマイクロアレイを行うことにより、少なくとも1種の細胞株でプロモーター領域CpGアイランドのメチル化によって不活化されている遺伝子47個を抽出した。これらの遺伝子について6例のESCC検体およびその背景粘膜におけるメチル化状態をメチル化特異的PCR（MSP）で解析し、ESCC特異的にメチル化され、定量的MSPで解析可能な14個の遺伝子（*CLDN6*、*GPR158*、*HOXA9*、*MTIM*、*NEFH*、*PKP1*、*PPP1R14A*、*PYCARD*、*RSPO4*、*TSPYL5*、*UCHL1*、*ZFP42*、*ZIK1*、*ZSCAN18*）を得た。
2. 得られた14個の遺伝子について、60例のESCC検体およびその背景食道粘膜でのメチル化状態を定量的に計測した。検体ごとに、定量的MSPによって全分子数に対する各遺伝子のメチル化分子数の割合（メチル化レベル）を求めた。背景粘膜におけるメチル化レベルと患者の喫煙歴との相関関係を検討したところ、5遺伝子（*HOXA9*、*MTIM*、*NEFH*、*RSPO4*、*UCHL1*）において喫煙期間とメチル化レベルとの間に有意な相関がみられた。背景粘膜におけるメチル化レベルと飲酒歴との検討では、飲酒歴を有する群において、飲酒歴の無い群に比べ4遺伝子（*GPR158*、*NEFH*、*PPP1R14A*、*ZSCAN18*）でメチル化レベルの有意な低値がみられた。飲酒、喫煙は異なるエピジェネティックな作用をもつことが示された。
3. ESCC検体においてはメチル化レベルが6%以上のものをメチル化陽性とし、ESCCにおけるメチル化された遺伝子の数とその背景粘膜におけるメチル化レベルとの関係を解析したが、有意な相

関関係は認めなかった。

以上、本論文は網羅的探索によって得られたESCC特異的にメチル化される14個の遺伝子について、ESCCの背景食道粘膜における少量のメチル化を定量的に解析し、長期の喫煙がこれらのメチル化を誘発することを明らかにした。本研究は喫煙に対する習慣的な曝露からESCC発生に至るメカニズム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。