

氏名(本籍)	こまつ せい 小松 誠(高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第2657号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Methylation and downregulated expression of mac25- Insulin-like growth factor binding protein-7 is associated with liver tumorigenesis in SV40T/t antigen transgenic mice, screened by restriction landmark genomic scanning for methylation (RLGS-M) (SV40T/t抗原トランスジェニックマウスにおいて、RLGS-M法によって固定された mac25/Igfbp-7 遺伝子メチル化及びその発現抑制と、肝癌発症との関連)
主査	筑波大学教授 医学博士 山本雅之
副査	筑波大学教授 獣医学博士 八神健一
副査	筑波大学教授 医学博士 山田信博

## 論文の内容の要旨

### (目的)

肝癌モデルのトランスジェニックマウスMT-D2において、メチル化により発現が制御され、その結果発癌に関わる遺伝子を検索すること。

### (対象と方法)

1. (MT-D2 x Spr) F1 44 - 48 週令の雄マウス DNA から、RLGS-Mを用いて、高率にメチル化を受けている14個のスポットを検出した。これらのうち、スポットS130に着目して、ファージライブラリーから本クローンに相当するゲノムクローンM33を分離した。M33を用いてマウスの *mac25/Igfbp-7* cDNA を分離した。
2. マウス各組織における *mac25/Igfbp-7* 遺伝子の発現を検討した。また、肝癌11例における同遺伝子の発現を定量的PCR法で調べた。さらに、同遺伝子座位におけるメチル化の程度を検討した。

### (結果)

1. 同定したcDNAは第5染色体に位置し、本遺伝子の配列はヒトのMAC25/IGFBP-7遺伝子の構造と高い相同性を示した。本遺伝子はヒトの同遺伝子のマウスホモログであると結論された。
2. 本遺伝子の発現は、肺、腎、小腸、精巣、子宮では著明に認められたが、肝臓での発現は中程度であった。
3. 肝癌11例のサンプルでは *mac25/Igfbp-7* 遺伝子の発現は全例で低下していた。一方、同遺伝子中のNotIサイトのメチル化の割合は、野生型がB6ストレインで31%、Sprストレインで20%であったのに対し、肝癌サンプルでは67%であり、有意に亢進していた。

### (考察)

上述の結果から、*mac25/Igfbp-7* 遺伝子の領域がメチル化されることにより、同遺伝子の発現が抑制され、それが肝癌発症に関与しているものと推測された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は、DNAメチル化と肝癌発癌との関連に、新しい手法を用いて挑んだ点で評価される。しかし、本解析はまだ進行途上であり、一応の結論を得たに過ぎない点も指摘された。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。