

論文審査の結果の要旨

氏名：星 玲 奈

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス皮膚腫瘍特異的 DNA メチル化領域を用いた新規ヒト神経芽腫関連遺伝子の探索

審査委員：（主査） 教授 高橋 昌里

（副査） 教授 高山 忠利 教授 石原 寿光

教授 國分 眞一朗

このテーシスでは、①マウスを用いて神経芽腫と同じ外肺葉系由来である皮膚腫瘍に特異的な DNA の発現と methylation について正常皮膚組織と比較し、低発現—高メチル化、高発現—低メチル化を示した 5 領域 4 5 遺伝子を特定。②その中でヒトと相同性があり CpGi が 1 Kb 以内に存在し、神経芽腫で未報告の 1 6 遺伝子を同定した。③さらにヒト神経芽腫検体とヒト正常副腎組織との methylation 解析で、その 1 6 遺伝子のうち TFAP2E のみが神経芽腫検体に高発現で、promoter 領域と intron 3 領域の CpGi が優位に高 methyl 化していること、腫瘍検体において DNA methylation と遺伝子発現に相関性がある事が明らかになった。④以上よりこの TFAP2E を神経芽腫の新規関連遺伝子と同定し、神経芽腫細胞株における TFAP2E 遺伝子の脱メチル化を行ったところ、脱 methyl 化により TFAP2E が高発現となることがわかった。また TFAP2E の siRNA による遺伝子干渉実験では cell viability が低下し cleaved caspase 9 によるアポトーシスが生じているものと考えられた。

つぎに、薬剤耐性について、同細胞株に神経芽腫の化学療法に用いられる Dox/CDDP を添加する実験を行ったところ、TFAP2E の発現亢進を認め同時に p53mRNA の発現低下も観察された。

以上より TFAP2E はヒト神経芽腫の新規の腫瘍関連遺伝子であり、その遺伝子発現は promoter 領域に存在する CpGi のメチル化により制御を受けている事、また TFAP2E はヒト神経芽腫において細胞増殖や薬剤耐性に関連している事から、遺伝子発現およびメチル化のプロセスが治療選択に寄与し得るものと推察している。

本研究の実験結果は信頼するに足るものであり、考察、結論も十分に論理的である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 27 年 2 月 18 日