

氏名	Mehmet Gündüz
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2154号
学位授与の日付	平成13年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系耳鼻咽喉科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Genomic Structure of the Human <i>ING1</i> Gene and Tumor-specific Mutations Detected in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas (ヒトING1遺伝子の遺伝子構造および頭頸部癌から検出された腫瘍特異的変異の検出)
論文審査委員	教授 加藤 宣之 教授 難波 正義 教授 田中 紀章

学位論文内容の要旨

我々は新しい癌抑制遺伝子であるヒト *ING1* 遺伝子のゲノム構造を決定し、3つのエクソンが存在することを見いだした。また、3つの異なるプロモーター領域と、4種類の mRNA バリエーションを報告した。34例の頭頸部扁平上皮癌の“informative case”のうち68%で、*ING1* 遺伝子座である13q33-34領域でのヘテロ接合性の消失 (Loss of Heterozygosity: LOH) が認められた。23例のLOH症例のうち、3例でミスセンス変異が、また3例でサイレント変異が認められた。ミスセンス変異は *ING1* の PHD フィンガードメインと核移行シグナル領域に存在し、これらの変異によって、正常の機能が不活化されていると考えられた。これらのことより、*ING1* 遺伝子は頭頸部癌における癌抑制遺伝子の1つとして機能している可能性が強く示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は癌抑制遺伝子であると考えられている *ING1* 遺伝子の遺伝子構造を決定し、ヒト頭頸部癌における *ING1* 遺伝子変異を初めて同定したものである。55例の頭頸部癌および正常組織について染色体13q33-34の領域におけるLOH解析を行った結果、*ING1* 遺伝子を含む領域で高頻度の欠失を認めたことから、*ING1* 遺伝子の構造を詳細に検討した。スプライシングバリエーションの存在が明らかとなり、*ING1* 遺伝子産物として少なくとも3種類の蛋白質が存在することが分った。また、LOHを示した23例の癌組織について、SSCP法を用いて *ING1* 遺伝子の変異の有無を検討した。その結果、3例で機能上重要と考えられるアミノ酸に変化を与える変異を見出した。このような変異を初めて見出した点で本研究は価値ある業績であると認める。

よって、本研究は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。