

氏名	齊藤俊介
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 4826 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	DNA Methylation of Colon Mucosa in Ulcerative Colitis Patients: Correlation with Inflammatory Status (潰瘍性大腸炎患者の大腸粘膜における DNA メチル化について: その炎症状態との関連)
--------	--

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 大塚 文男 教授 合地 明
--------	---------------------------

学位論文内容の要旨

【背景】潰瘍性大腸炎(UC)は消化管に慢性炎症を呈する原因不明の疾患である。近年慢性炎症と DNA メチル化の関与が報告されているが、colitic cancer 等のない UC 患者でのメチル化の関連は不明である。

【目的】UC 患者の炎症と異常メチル化との関連について検討した。

【方法】当院で加療した UC 患者の大腸粘膜から DNA を抽出し評価した。

【結果】6 遺伝子(*ABCBI*, *CDH1*, *ESR1*, *GDNF*, *HPPI*, *MYOD1*)で異常メチル化を認めた。さらに *CDH1*, *HPPI*, *MYOD1*, *GDNF* では、炎症部でメチル化は亢進していた。特に *CDH1* と *GDNF* では活動性炎症の存在が異常メチル化の独立した危険因子であった。また組織での免疫染色では炎症粘膜において DNA メチル化酵素の発現を認めた。

【結論】UC 患者では炎症に伴って一部の遺伝子の異常メチル化を認め、その蓄積が炎症からの発癌に関与していると考えられた。

論文審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎(UC)関連の dysplasia や大腸癌と DNA メチル化が関連するとの報告はあるが、UC の活動性炎症と DNA メチル化については明らかにされていない。本研究では、dysplasia や大腸癌のない UC 患者の大腸切除検体を用いて DNA メチル化と炎症の関連を検討した。非活動性炎症粘膜部と活動性炎症粘膜部より DNA を抽出し、UC 患者でメチル化修飾が報告されている 15 遺伝子を事前解析し、6 遺伝子で異常メチル化を確認、これら 6 遺伝子のメチル化について非活動性炎症部と活動性炎症部で比較検討した。その結果、*CDH1*、*HPPI*、*MYOD1*、*GDNF* のメチル化は炎症部で亢進していることを見いだした。特に、*CDH1* と *GDNF* は活動性炎症の有無が異常メチル化の独立した危険因子であることを示した。サンプリング部位は肉眼所見により判定しており組織学的な確認はされていないこと、異常メチル化に関する浸潤白血球の影響が検討されていないなど課題も多いが、*CDH1* と *GDNF* の異常メチル化が活動性炎症に関わることを示し、これらの蓄積が慢性炎症に伴う dysplasia や癌化に関与する可能性を示した点は価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。