

氏名	近藤孝美
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 4039 号
学位授与の日付	平成 21 年 12 月 31 日
学位授与の要件	医歯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 Accumulation of aberrant CpG hypermethylation by *Helicobacter pylori* infection promotes development and progression of gastric MALT lymphoma.  
(ヘリコバクターピロリ感染による CpG アイランドのメチル化異常の集積は胃 MALT リンパ腫の発症と進展を促進させる)

論文審査委員 教授 小熊 恵二 教授 谷本 光音 准教授 岡田 裕之

#### 学位論文内容の要旨

胃に発生する MALT リンパ腫では *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) 感染による慢性炎症所見がしばしば観察され、*H.pylori* 除菌が治療に有効であることが知られる。本研究では 11 種の癌関連遺伝子を対象に胃原発悪性リンパ腫の各段階における DNA メチル化状態を解析し、腫瘍発症と進展との相関について検討した。非腫瘍群ではメチル化遺伝子数は低レベルであったが、胃原発悪性リンパ腫群では悪性度が高くなるに伴いメチル化遺伝子数は増加している事実が明らかとなった。さらに除菌後寛解例では非腫瘍群と同レベルまで低下していることが明らかとなり、胃 MALT リンパ腫の発症と進展には *H.pylori* 感染による遺伝子のエピジェネティクス異常が重要な因子として作用していることが強く示唆された。更に *H.pylori* 感染は *p16*, *MGMT*, *MINT31* など特異的な遺伝子のメチル化を誘導し、腫瘍の発症・進展には別の遺伝子群のメチル化が関与することが明らかとなり DNA メチル化は腫瘍の発症・進展を反映する指標として有用であることが示された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、悪性度の異なる胃原発性のリンパ腫において、胃粘膜への *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) の感染の有無と、11 種の癌関連遺伝子の DNA メチル化状態を解析し、それらの腫瘍発症と進展との相関について検討したものである。非腫瘍群ではメチル化遺伝子数は低レベルであったが、胃原発悪性リンパ腫群では悪性度が高くなるに伴いメチル化遺伝子数は増加すること、また、菌の感染により特定の遺伝子のメチル化が増加するが、この増加は除菌により寛解することを認め、胃 MALT リンパ腫の発症と進展には、*H. pylori* 感染による遺伝子のメチル化 (遺伝子のエピジェネティクス異常) が重要な因子であることを示した。

よって本研究は重要な知見を得た価値ある業績であり、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。