

## 論文審査の結果の要旨

氏名：加 納 久 雄

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：大腸癌における RAR-related orphan receptor  $\alpha 1$  (RORA1) 遺伝子プロモーターのメチル化解析

審査委員：(主 査) 教授 榎 島 誠

(副 査) 教授 吉 野 篤 緒 教授 國 分 眞一郎

教授 増 田 英 樹

大腸癌において、核内受容体 RAR-related orphan receptor  $\alpha$  (RORA) 遺伝子の発現低下と予後不良との相関が報告されている。本研究では、RORA 遺伝子のプロモーターのメチル化と発現低下及び大腸癌の病期との関連性を解析した。

大腸癌細胞株、大腸癌の切除標本の癌部及び非癌部について、RORA 遺伝子のアイソフォーム RORA isoform 1 (RORA1) と RORA4 のプロモーター領域のメチル化をバイサルファイト処理メチル化解析法にて検討した。また、mRNA 発現を定量的 PCR にて検討した。

3 種類の大腸癌細胞株 (Caco2、HT29、HCT116) にて RORA1 プロモーターの高メチル化が認められた。大腸癌切除標本の 44%において、非癌部と比較して癌部での高メチル化が認められた。RORA4 のプロモーターのメチル化異常は認められなかった。RORA1 の mRNA 発現は、大腸癌細胞株や大腸癌切除標本の癌部で低下していた。非癌部と比較し癌部において、メチル化の割合と発現が逆相関していた。癌部における RORA1 のメチル化の割合は、病期Ⅲの症例と比較し病期Ⅱの症例で高かった。また、病期Ⅰ及びⅡの群と病期Ⅲ及びⅣの群の比較において、病期Ⅰ及びⅡの群の方に高メチル化症例が多かった。

以上の結果から、大腸癌症例における RORA1 プロモーターのメチル化は、非癌部と比較し癌部において高頻度であること、メチル化の割合の高い癌部では mRNA の発現が低いこと、大腸癌の病期の進行度の低い段階においてメチル化の頻度が高いことが明らかになった。RORA1 プロモーターのメチル化は、病期Ⅱなどの大腸癌のマーカーとなることが示唆された。RORA1 プロモーターのメチル化や発現低下の大腸癌の病態における意義については今後の研究に期待したい。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

以 上

平成 29 年 10 月 25 日