

## 第1回

## 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成16年11月4日）

## —学位論文抄録—

1. DNA hypermethylation and histone hypoacetylation of the *HLTF* gene are associated with reduced expression in gastric carcinoma  
（胃癌における *HLTF* 遺伝子のメチル化とヒストン脱アセチル化による発現抑制）

濱井 洋一

創生医科学専攻先進医療開発科学講座（腫瘍外科）

SWI/SNF 複合体は ATP 依存的にクロマチン構造を変化させ転写を抑制するクロマチンリモデリング因子

である。SWI/SNF family の1つである *helicase-like transcription factor (HLTF)* は癌抑制遺伝子として働き、プロモーター領域のメチル化が発現消失と関連していることが報告されている。本研究では胃癌において *HLTF* 遺伝子の DNA メチル化とその発現、およびアセチル化の関与について検討した。胃癌細胞株では KATO-III に、胃癌症例では50%に *HLTF* のメチル化を認めた。胃癌症例ではメチル化と *HLTF* 発現低下に有意な相関が認められた。KATO-III の Aza-dC, TSA 処理において、*HLTF* の発現誘導、アセチル化レベルの上昇が認められた。*HLTF* の DNA メチル化とヒストン脱アセチル化が遺伝子発現抑制を介して胃癌の発生に関与している可能性が示された。

## 第2回

## 広島大学大学院医歯薬学総合研究科発表会（医学）

（平成16年12月2日）

## —学位論文抄録—

1. Aberrant methylation of *DPYD* promoter, *DPYD* expression, and cellular sensitivity to 5-fluorouracil in cancer cells  
（癌細胞における *DPYD* プロモーター領域のメチル化と *DPYD* 発現および 5-fluorouracil 感受性）

野口 琢矢

創生医科学専攻先進医療開発科学講座（遺伝子診断・治療開発学）

5-FU 個別化療法への応用展開を目差し、*DPYD* 遺伝子 (*DPYD*) 発現調節機構の解明を試みた。

*DPYD* 5' 上流約 3kb の領域をクローニングし、ルシ

フェラーゼレポーターを作製した結果、同領域に60箇所の CpG 部位が認められ、メチル化による *DPYD* 発現制御の可能性が示唆された。ヒト腫瘍細胞7株を用いて検討した結果、HepG2 と HSC3 では、遺伝子導入したレポーター活性は高いにも関わらず、内因性遺伝子発現が認められなかった。これらの細胞株では、脱メチル化剤による *DPYD* 遺伝子発現の増加とともに、5-FU 感受性低下が認められた。さらに、*in vitro* メチル化処理によるプロモーター活性の直接的な抑制、bisulfite シークエンス解析による転写開始点近傍のメチル化も確認された。

以上より、*DPYD* 発現調節にプロモーター領域のメチル化が関与し、その存在診断から 5-FU 応答予測の可能性が示唆された。