

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第 3929	号	氏 名	佐 藤 崇
主 論 文 題 名				
DNA Methylation Profiles at Precancerous Stages Associated with Recurrence of Lung Adenocarcinoma (肺腺がんの再発と関連する前がん段階におけるDNAメチル化プロファイル)				
(内容の要旨)				
<p>DNAメチル化の変化は、様々な臓器の発がん過程の早期および前がん段階からすでに起こっていることが知られている。例えば、がん関連遺伝子のDNAメチル化亢進が、肺がん患者から得られた非がん肺組織にさえ認められている。しかしながら、DNAメチル化状態が前がん段階で単に変化しているだけなのか、前がん段階におけるDNAメチル化の変化が実際に生じた肺腺がんにおいて遺伝子発現の変化に帰結しているのかどうかは明らかになっていない。また、前がん段階におけるDNAメチル化の変化が肺発がん過程において臨床病理学的な影響を及ぼすかどうかは示されていない。そこで本研究の目的は、肺腺がんの前がん段階におけるDNAメチル化の変化の意義を明らかにすることとした。</p> <p>1CpG部位の解像度を有するInfiniumアレイを用い、非原発性肺がん症例より得られた正常肺組織36検体、肺腺がん症例より得られた非がん肺組織145検体、肺腺がん組織145検体に対してゲノム網羅的なDNAメチル化解析を行った。正常肺組織から肺腺がん症例の非がん肺組織、そしてがん組織へのDNAメチル化の段階的な変化が3,270CpG部位で観察された。このことから、肺腺がん症例より得られた非がん肺組織はDNAメチル化の変化を有する前がん段階にあることが示唆された。そこでCox回帰モデルを用いて肺腺がん症例におけるDNAメチル化状態と再発との相関を調べたところ、2,083遺伝子のCpG部位で、非がん肺組織検体におけるDNAメチル化状態が、肺腺がんが生じた後の術後再発に有意に相関していた。そのような再発関連遺伝子のうち28遺伝子は、通常非メチル化状態にあり (Infiniumアッセイに基づく平均β値が正常肺組織において0.2未満)、前がん段階でのDNAメチル化亢進が肺腺がんに進展する間に強化されていた (肺腺がん症例におけるがん組織と非がん肺組織のβ値の差の平均が0.1より大きい)。この28遺伝子のうち、さらに転写因子であるか、アポトーシスまたは細胞接着との関連が報告されている6遺伝子に着目した。そのうち、<i>ADCY5</i>、<i>EVX1</i>、<i>GFRA1</i>、<i>PDE9A</i>、<i>TBX20</i>遺伝子のDNAメチル化亢進はがん組織検体におけるmRNA発現の低下に帰結していた。また、肺がん細胞株の5-aza-2'-deoxycytidine処理では、これら5遺伝子のmRNA発現レベルの回復が認められた。さらに、がん組織検体におけるmRNA発現低下が腫瘍の悪性度と有意に相関していた。</p> <p>これらのデータから、DNAメチル化状態は単に前がん段階で変化しているのではなく、前がん段階におけるDNAメチル化の変化は肺腺がんに進展する過程で強化されており、特定の遺伝子のサイレンシングを介して腫瘍の悪性度および予後を規定していることが示唆された。</p>				