

# 主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	藏 本 純 子
主 論 文 題 名				
Genome-wide DNA methylation analysis during non-alcoholic steatohepatitis-related multistage hepatocarcinogenesis: comparison with hepatitis virus-related carcinogenesis (非アルコール性脂肪性肝炎由来肝発がん過程におけるゲノム網羅的DNAメチル化解析 析ーウイルス性肝炎由来肝発がんとの比較)				
( 内 容 の 要 旨 )				
<p>本研究は、近年罹患率が上昇している非アルコール性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis: NASH) 由来肝細胞がんの発生過程における、DNAメチル化異常の意義を明らかにすることを目的とした。</p> <p>病的肥満患者110症例において同意を得て減量手術中に肝生検を施行し、得られた生検検体を病理組織学的に評価した。19検体には組織学的に特記すべき所見を認めず (正常肝組織 [normal liver tissue: NLT])、91検体にはNASHの組織所見を認めた (NASH-N)。さらに、大腸がん肝転移症例の肝部分切除術標本より得られたNLT36検体、肝炎ウイルス陰性肝細胞がん症例の肝部分切除術標本でNASHの組織像を呈する非がん肝組織 (NASH-N) 22検体ならびに同一症例より得られた肝細胞がん組織 (NASH-T) 22検体、肝炎ウイルス陽性肝細胞がん症例の肝部分切除術標本より得られた非がん肝組織 (viral-N) 37検体ならびに同一症例より得られた肝細胞がん組織 (viral-T) 37検体 (合計264肝組織検体) において、HumanMethylation450 BeadChipを用いゲノム網羅的なDNAメチル化解析を行った。</p> <p>NASH-N113検体においてNLT55検体と比較してDNAメチル化率が有意に異なるプローブは、ボンフェローニ補正後も3331プローブ存在し、NASHにおいてDNAメチル化異常が起こっていることがわかった。主成分分析をおこなったところ、NASH-Nは、NLTともviral-N37検体とも異なるDNAメチル化プロファイルを示した。そこで、3331プローブの中から、viral-NにおいてNLTと比較して有意なDNAメチル化異常を示さず、NASH-Nとviral-Nの間でDNAメチル化状態が有意に異なる、すなわちNASH特異的DNAメチル化異常を示す375プローブを同定した。375プローブを用いた受信者操作特性曲線解析で、194プローブが0.95より大きい曲線下面積を示し、NASH-Nとviral-NのDNAメチル化プロファイルが明らかに異なることが確認された。</p> <p>375プローブを用いた傾向性検定で、NASH特異的DNAメチル化異常はNASHの早期段階で起こり、NASHの進行とともに亢進し、NASH由来肝細胞がんに継承されることがわかった。NASH-N特異的でNASH由来肝細胞がんに継承されるDNAメチル化異常を示し、かつNASH-T22検体とviral-T37検体の間でもDNAメチル化率が有意に異なる遺伝子として、ヒストンH3K36メチルトランスフェラーゼ<i>WHSC1</i>やWD リピートファミリータンパク質をコードする<i>WDR6</i>を同定した。これらの遺伝子のDNAメチル化率とmRNA発現量が逆相関することを確認した。</p> <p>以上の結果より、NASH特異的DNAメチル化異常はNASH由来肝細胞がんに継承され、がん関連遺伝子等の発現異常を介して、NASH由来肝細胞がんの多段階発生に関与している可能性が示された。</p>				