

学位論文抄録

食道扁平上皮癌におけるLINE-1のDNAメチル化異常
と生命予後の関連性

(LINE-1 Hypomethylation is Associated with a Poor Prognosis of Patients
With Curatively Resected Esophageal Squamous Cell Carcinoma)

岩上 志朗

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

学位論文抄録

【背景】“エピジェネティクス”は、遺伝子発現の調節において非常に重要な役割を担っている。癌におけるエピジェネティックな異常には、DNA メチル化の異常、ヒストン修飾の異常、ゲノムインプリンティングの異常などがあげられる。癌における DNA メチル化異常の特徴として、ゲノム全体の低メチル化と、ある特定の遺伝子プロモーターの CpG island における部分的な高メチル化(CpG islands methylator phenotype)がある。メチル化異常を含むエピジェネティックな異常は可逆的な反応であり、癌治療や癌化学予防の target として有望な選択肢の 1 つである。また、メチル化異常(IGF2 DMR0 methylation level)は、癌の予後予測因子としても注目されている。近年、LINE-1 のメチル化レベルは ゲノム全体のメチル化レベルの指標となることが発表された。また、大腸癌、卵巣癌、グリオーマでは LINE-1 のメチル化と予後についての検討されている。

【目的】食道癌における LINE-1 メチル化レベルとその臨床病理学的意義や予後との関連を明らかにする。

【方法】当科にて食道切除術を施行した食道癌症例 計 217 例の検体を使用した。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから DNA の抽出を行い、バイサルファイト処理を行ったのち、パイロシークエンス法により LINE-1 のメチル化の解析を行った。

【結果】予備実験としてのバイサルファイト処理およびパイロシークエンス法の検査結果は誤差範囲内であった。食道扁平上皮癌の LINE-1 メチル化レベルは正常扁平上皮と比較し有意に低値であった($p < 0.0001$; $N = 50$)。食道扁平上皮癌 217 例における LINE-1 メチル化レベルは 24.8%~91.8%であり、平均値 64.5%、中央値 65%であった。LINE-1 の低メチル群は DFS および cancer-specific survival において予後不良であった。

【結語】LINE-1 メチル化測定における、バイサルファイト処理 およびパイロシークエンス法の再現性が証明された。食道癌部と正常扁平上皮部で比較すると、癌部において LINE-1 のメチル化は低値であった。LINE-1 メチル化が低い食道癌ほど、予後不良であった。