

Chromosomal Instability Associated with Global DNA Hypomethylation is Associated with the Initiation and Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma

河野, 浩幸

<https://hdl.handle.net/2324/1470543>

出版情報：九州大学, 2014, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

氏 名： 河野 浩幸

論 文 名：

Chromosomal Instability Associated with Global DNA Hypomethylation is Associated with the Initiation and Progression of Esophageal Squamous Cell Carcinoma
(ゲノムワイドな DNA 低メチル化に関連する染色体不安定性が食道扁平上皮癌の発生および進行に關与する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

【背景】

ゲノムワイドな DNA 低メチル化は染色体不安定性と関連し、腫瘍形成において重要な役割を担っている。長鎖散在反復配列[Long interspersed element 1 (LINE-1)] のメチル化状態は、ゲノムワイドな DNA メチル化の状態を表すのに有用とされている。LINE-1 の低メチル化は予後不良因子として認められているが、食道扁平上皮癌における LINE-1 のメチル化レベルとがん抑制遺伝子の突然変異、染色体不安定性および臨床的意義との関係は不明のままとなっている。

【方法】

食道扁平上皮癌にて手術を行った 105 例を対象とし、切除された腫瘍組織と正常の食道粘膜を使用してバイサルファイト処理後にパイロシークエンス法にて LINE-1 メチル化レベルを定量した。*p53* の突然変異については、エクソン 2~10 において PCR ダイレクトシークエンス法にて検索した。染色体不安定性は、SNP-CGH 解析にて評価した。

【結果】

食道扁平上皮癌における LINE-1 のメチル化レベルは、正常粘膜と比較して有意に低かった。食道の正常粘膜での LINE-1 メチル化レベルは、喫煙量および飲酒量とそれぞれ有意な逆相関の関係を認めた。食道扁平上皮癌における LINE-1 メチル化レベルと臨床病理学的因子、生存率との関係では、低メチル化群においてリンパ節転移、脈管侵襲、*p53* 突然変異の頻度が有意に高く、また低メチル化群において有意に予後が不良であった。また食道扁平上皮癌における LINE-1 メチル化レベルは、ゲノムワイドなコピー数異常（染色体不安定性を反映）と有意な逆相関関係を認めた。

【結論】

我々の結果は、慢性炎症に伴うゲノムワイドな低メチル化が染色体不安定性を引き起こし、食道扁平上皮の発癌に關与する可能性を示唆した。さらに、ゲノムワイドな低メチル化に関連する染色体不安定性が、種々の癌関連遺伝子の異常を引き起こして食道扁平上皮癌の進行にも關与する可能性が示唆された。