

がんプロ主催セミナー 第7回 病態生化学セミナーのご案内

日時：平成20年3月13日（木曜日）午後6時半～

場所：医学部看護学科棟3階 会議室

演題：消化器癌におけるエピジェネティックな異常の解析と臨床応用

演者：札幌医科大学 内科学第一講座

豊田 実 講師（4月1日付で札幌医科大学生化学講座 教授に就任予定）

DNAメチル化は癌抑制遺伝子不活化の機構として重要である。われわれはこれまで、DNAメチル化の網羅的解析の結果、大腸癌や胃癌において、WNTやRasの負の制御遺伝子、p53の標的遺伝子、細胞周期調節遺伝子、アポトーシス関連遺伝子がDNAメチル化により不活化され、癌の発生や進展に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。

DNAメチル化の異常がランダムにおき、遺伝子が不活化された細胞が選択されていくのか、メチル化を制御している機構が破綻して、異常メチル化がおこるのか不明であった。われわれは、一部の大腸癌においてゲノムワイドなメチル化の異常、CpG island methylator phenotype (CIMP)により遺伝子の異常メチル化がおこること、特にミスマッチ修復酵素 hMLH1 の異常メチル化により、マイクロサテライト不安定性を誘発されることを明らかにした。また、胃癌において、Epstein-Barr ウイルスが CIMP の原因として重要であることを明らかにした。

DNAメチル化は腫瘍特異的な異常であり、便や血清、膵液、胆汁などからメチル化を検出することにより、がんの早期診断が可能と考えられる。われわれは、高感度かつ高特異度を有するメチル化検出を可能にするため、プライマーとプローブの両方にメチル化特異的アレルのみを検出するよう、Methylight法の条件設定を行い、大腸癌患者の便由来のDNAからSFRP1、SFRP2およびRASSF2の異常メチル化を検出する試みを行った。これら遺伝子の便中における異常メチル化は大腸癌症例特異的に検出された。また、内視鏡の際に採取した胃洗浄液や、膵液・胆汁中からの異常メチル化の検出が、胃癌、膵胆道系腫瘍の診断に有効であることを示した。

H. pylori により誘発される皺襞肥大型胃炎は、胃癌の高リスク群である。皺襞肥大型胃炎における E-cadherin 遺伝子のメチル化について

Bilsufite-sequencing 法により解析したところ、*H. pylori* 陽性皺襞肥大陽性群では、*H. pylori* 陽性皺襞肥大陰性群に比べ、E-cadherin 遺伝子のメチル化が有意に高いことを明らかにした。E-cadherin 遺伝子のメチル化が、慢性活動性胃炎の発癌リスク予測因子となる可能性が示唆された。【豊田 実】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp