

論文内容要旨

論文題目

Demethylation of *MAGE* Promoters During Gastric Cancer Progression
(*MAGE* 遺伝子プロモーターは胃癌の進展過程で脱メチル化する)

責任講座：器官病態統御学講座
 消化器病態制御内科学分野
氏名：本田 悌一朗

【内容要旨】

メラノーマ抗原(melanoma antigen; *MAGE*)は、機能は不明であるが、正常では精巣と胎盤以外には発現していない。しかし、癌細胞ではプロモーター領域に存在する CpG アイランドの脱メチル化によって異常発現することがあり、その癌特異的発現のため癌ワクチンへの応用が試みられている。本研究では、日本人の HLA 結合ペプチドが報告されている *MAGE-A1* と *-A3* において、原発胃癌における *MAGE* プロモーター領域の脱メチル化と予後を含めた臨床病理学的背景との関連について検討した。胃癌細胞株 10 株と外科手術材料 84 例における *MAGE-A1* と *-A3* のプロモーター領域の脱メチル化をメチル化特異的 PCR (methylation specific PCR; MSP)法を用いて解析した。胃癌細胞株 10 株においては RT-PCR(reverse transcription PCR)法にて *MAGE-A1* と *-A3* の mRNA の発現も調べた。胃癌細胞株 8 株で *MAGE-A1*, *-A3* の両方に脱メチル化が生じており、残りの 2 株でも *MAGE-A1*, *-A3* のいずれかに脱メチル化が認められた。*MAGE-A1*, *-A3* の mRNA の発現は、それぞれ 7 株と 9 株に認められ、脱メチル化の状態と良く相関していた。原発胃癌では、*MAGE-A1*, *-A3* の脱メチル化は、それぞれ 29%(25/84)、66%(56/84)に認められた。*MAGE-A1*, *-A3* の両方に脱メチル化が認められる群(n=22)は、両方に脱メチル化を認めない群(n=25)と比較して、進行癌(p=0.0035)やリンパ節転移陽性例に多かった(p=0.0007)。さらに、両方に脱メチル化を認めた群は術後生存期間が短い傾向にあった(p=0.183)。*MAGE-A1* と *-A3* プロモーター領域の脱メチル化は胃癌の進行に伴って生じる変化であり、胃癌の発癌には関与してはいないが、その進展において何らかの影響を及ぼしている可能性があり、生物学的悪性度に関与していると推測される。癌抑制遺伝子、癌関連遺伝子プロモーター領域の過メチル化の解明と同様、今後、癌の進行に伴って認められるプロモーター領域の脱メチル化機構と生物学的意義を解明することが課題と考えられる。

平成 17 年 1 月 26 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名：本田悌一朗

論文題目：Demethylation of *MAGE* Promoters During Gastric Cancer Progression

(*MAGE* 遺伝子プロモーターは胃癌の進展過程で脱メチル化する)

審査委員：主審査委員

富永 真 琴



副審査委員

北中 千 史



副審査委員

木村 理



審査終了日：平成 17 年 1 月 26 日

【論 文 審 査 結 果 要 旨】

遺伝子プロモーター領域の CpG アイランドの脱メチル化がエピジェネティックな発癌のメカニズムの一つとして注目されている。本田悌一朗氏は癌として胃癌、遺伝子としてメラノーマ抗原 (melanoma antigen, *MAGE*) に着目した。*MAGE* は正常では精巣と胎盤以外には発現しないことが知られているからであった。*MAGE* の中でも日本人の HLA 結合が知られている *MAGE*-A1 と *MAGE*-A3 を検討した。

第一ステップとして、胃癌に *MAGE*-A1 と-A3 のプロモーター領域に脱メチル化が生じているかどうかについて胃癌細胞株 10 株について検討した。手段としてはメチル化特異的 PCR, MSP 法を用いて解析した。また RT-PCR 法にて *MAGE*-A1 および-A3 の mRNA の発現も検討した。その結果、胃癌細胞株 8 株で *MAGE*-A1 と-A3 の両方に脱メチル化が生じており、残りの 2 株でも *MAGE*-A1, -A3 のいずれかに脱メチル化が生じていることを確認した。また、*MAGE*-A1 および-A3 の mRNA の発現はそれぞれ 7 株と 8 株に認められ、脱メチル化と相関していることを確認した。

第二ステップとして、外科手術材料 84 例における *MAGE*-A1 および-A3 のプロモーター領域の脱メチル化を MSP 法で検討した。その結果、*MAGE*-A1 と-A3 の脱メチル化はそれぞれ 29%と 66%に認められた。しかも、*MAGE*-A1 と-A3 の両方に脱メチル化が認められる例では、進行癌が有意に多く、またリンパ節転移も有意に多く認められ、さらに、術後生存期間が短い傾向にあった。

このように、本田氏の研究は、胃癌の悪性度と *MAGE*-A1 および-A3 のプロモーター領域の脱メチル化と深く関わっていることを明確に示した。癌の発症や進行に関わっているとされる他の癌関連遺伝子ならびに癌抑制遺伝子プロモーター領域のメチル化とどのような関係にあるのかは今後の課題であるが、少なくとも、胃癌の切除標本を用いて、この *MAGE*-A1 ならびに-A3 領域の脱メチル化を検討することは、予後の推定に役立つという臨床的意義を有していると思われる。

本田氏の研究は、胃癌の発症ならびに進行 (より悪性化すること) のメカニズムという臨床的にきわめて大事な事柄に、MSP 法という新しい手段を用いて検討し、得られた結論も妥当であり、審査委員会は全員が一致して、本田氏が博士 (医学) の称号を授与するのにきわめて相応しいとの結論に達した。

(1,200 字以内)