

論文内容要旨

論文題目

RASSF2, a potential tumor suppressor, is silenced by CpG island hypermethylation in gastric cancer

(胃癌において新規癌抑制遺伝子 *RASSF2* は CpG island のメチル化により発現抑制される)

責任講座： 器官機能統御学 講座
循環器・呼吸器・小児外科学分野

氏名： 遠藤 誠

【内容要旨】

【背景】 *RASSF1* ファミリーの1つである *RASSF2* は新規癌抑制遺伝子として最近同定された。本研究では、*RASSF2* 遺伝子がメチル化により発現抑制されることおよびメチル化の状態を検索し、臨床病理学的因子との関連を検討した。

【対象と方法】 胃癌細胞株 10 株と外科手術で得られた 78 例の原発胃癌および非癌部胃粘膜について *RASSF2* 遺伝子の CpG island を含む 6 領域のメチル化の状態を検索した。各検体から DNA を抽出し、bisulfite 処理後 methylation-specific-PCR 法によりメチル化の解析を行った。胃癌細胞株では RNA を抽出し、RT-PCR 法により *RASSF2* mRNA の発現も解析した。

【結果】 胃癌細胞株 7 株で少なくとも 1 領域にメチル化を認めた。そのうち 2 株では 6 領域全てにメチル化が認められ、*RASSF2* mRNA の発現が消失していた。この発現消失は脱メチル化剤である 5-aza-2' deoxycytidine 処理で回復した。原発胃癌および非癌部胃粘膜においては、メチル化の検出率はそれぞれ 29% (23/78 例) から 79% (62/78 例)、3% (2/78 例) から 60% (47/78 例) であった。メチル化の検出率は胃癌、非癌部のいずれでも 5'-および 3'-の遠位側で高率で、転写開始点に近づくにつれて低下した。転写開始点近傍でのメチル化はほぼ癌特異的であった。

【結論】 メチル化は先ず非癌部胃粘膜において CpG island の 5'-および 3'-遠位側に生じ、次第に転写開始点まで拡大して、*RASSF2* 遺伝子の発現を抑制し、胃癌の発生に関与するものと推測された。

平成 18 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：遠藤 誠

論文題目：RASSF2, A Potential Tumor Suppressor, is Silenced by CpG Island Hypermethylation in Gastric Cancer
(胃癌において新規癌抑制遺伝子 RASSF2 は CpG 領域のメチル化により発現抑制される)

審査委員：主審査委員

富田 喜孝 (印)

副審査委員

本郷 誠治 (印)

副審査委員

内藤 輝 (印)

審査終了日：平成 18 年 1 月 11 日

【 論文審査結果要旨 】

細胞の癌化に際しては癌遺伝子の発現あるいは癌遺伝子産物の機能亢進がその原因の一つと考えられる。ras 遺伝子は膀胱癌で発見された癌遺伝子であるが、種々の癌での機能亢進が報告されている。この機能亢進のメカニズムの一つとして、その機能抑制蛋白である RASSF ファミリー分子の発現抑制がある。つまり、癌遺伝子産物の抑制分子の機能低下が癌遺伝子産物の機能亢進につながるわけである。本研究では、RASSF ファミリーのうち、RASSF2 に着目し、胃癌細胞株 10 株および原発性胃癌 78 例について、mRNA レベルでの発現と遺伝子メチル化による発現抑制について検討した。胃癌細胞株では 7 株で少なくとも 1 領域にメチル化を認めた。そのうち 2 株では 6 領域すべてにメチル化が認められ、RASSF2 mRNA の発現が認められなかった。この発現消失は脱メチル化剤である 5-aza-2' deoxycytidine 処理で回復した。これより、胃癌細胞株ではメチル化が RASSF2 発現抑制に重要であることが示唆された。原発性胃癌および非癌部胃粘膜においての検討では、メチル化の検出率は部位によって異なるものの癌部では 23/78(29%)から 62/78(79%)、非癌部では 2/78(2%)から 47/78(60%)と癌部で高率であった。また癌部で転写開始部位に近づくほど高率であり、メチル化が RASSF2 発現抑制に関与する可能性が示唆された。タンパクレベルでの発現はどうか、や、リンパ管浸潤例でメチル化が優位に亢進しているという興味深い所見については更なる検討を要するが、本研究は胃癌における RASSF2 の発現抑制と癌化におけるあらたな関係を見出したことで学位授与に値するものと考えられる。

(1, 200字以内)