

## 論文の内容の要旨

論文題目 卵巣がん細胞株における既知がん関連遺伝子の DNA メチル化  
および遺伝子発現の解析

指導教員 武谷 雄二 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 14 年 4 月入学

医学博士課程

生殖・発達・加齢医学専攻

氏名 井村 昌義

卵巣がんは原発巣の多彩な組織像を反映して病理組織型・臨床像も多様性に富む。エピジェネティックな変化は発がんに関わっていると考えられているが卵巣がんでの報告はまだ限られている。そのような変化のうち、癌抑制遺伝子のプロモーター領域 CpG アイランドにおける異常なメチル化はその遺伝子発現抑制の、また正常組織で同部位がメチル化されている遺伝子の異常脱メチル化は癌に特異的な蛋白発現の、それぞれ原因となる。本研究では、正常卵巣上皮由来細胞株 HOSE6-3 を対照として病理組織型の異なる臨床検体由来の 13 の卵巣がん細胞株における、18 の遺伝子のプロモーター領域 CpG アイランドのメチル化状態およびそれら遺伝子の発現との関係を調べた。

これら遺伝子の異常メチル化の頻度は *RASSF1A* を筆頭に、*ESR1*, *FLNS*, *HAND1*, *LOX*, *HRASLS*, *MGMT*, *CDKN2A*, *THBD*, *MLH1*, *CDH1*, *GSTP1* の順に高かった。*TERC*, *TIMP3* におけるメチル化は部分的であり、また *BRCA1* においては全くメチル化を認めなかった。*MAGE-A3*, *-B2*, *-A1* における異常脱メチル化はそれぞれ 8, 4, 3 種の細胞株において見られた。非メチル化 DNA 分子を含まない細胞からの遺伝子発現は一貫して見られず、メチル化と発現との間に相関を認めた。異常メチル化は粘液性腺癌および低分化/未分化癌由来細胞株の *MCAS*, *RMUG-L*, *RTSG*, *TYK-nu* において頻度が高く、漿液性腺癌由来株の *HTOA*, *JHOS-2*, *OV-90* においては低頻度であった。異常脱メチル化は *OV-90*, *OVK-18*, *ES-2* において頻度が高かった。異常なメチル化・脱メチル化ともに卵巣がん細胞株において高頻度に見られることが分かり、卵巣がんの発がん過程においてエピジェネティックな変化が深く関わっている可能性が示唆された。本研究は、今後の卵巣がん研究への重要な基礎情報を与えるものである。