

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 八木浩一

本研究は、癌の発生・進展に密接に関わっているエピジェネティックな変化である DNA メチル化情報を用いて大腸癌を分類し、遺伝子変化、臨床病理学的因子、予後との相関を解析したものであり、下記の結果を得ている。

1. マイクロサテライト不安定大腸癌細胞株 HCT116 およびマイクロサテライト安定大腸癌細胞株 SW480 のメチル化 DNA 免疫沈降-アレイ解析、両細胞株の脱メチル化剤及びヒストン脱アセチル化酵素阻害剤処理後の発現アレイ解析、正常及び胎児大腸・薬剤未処理細胞株の発現アレイ解析から、1,311 個のサイレンシング候補遺伝子を同定した。
2. 同定したサイレンシング候補遺伝子から 55 個、従来解析されているメチル化マーカーから 19 個の合計 74 マーカーについて、MassARRAY による定量的メチル化解析が可能であるか確認した。定量性が確認された合計 60 マーカーについて、癌細胞含有率が 40%以上の大腸癌 149 サンプル、大腸癌細胞株 6 サンプル、正常大腸粘膜 9 サンプルの DNA メチル化解析を行った。
3. 大腸癌が、DNA メチル化情報により高メチル化群、中間メチル化群、および低メチル化群の 3 群に分類されることを階層的クラスタリングで示した。高メチル化群はマイクロサテライト不安定性と *BRAF* 遺伝子変異と強く相関、中間メチル化群は *KRAS* 遺伝子変異と強く相関することを示した。また、高メチル化群は高齢の女性、近位側大腸の腫瘍の局在、粘液成分を含む癌が多い特徴を呈することを示した。
4. メチル化群を予測する簡便なモデルとして、7 個のメチル化マーカーのみを用いる二段階パネル方式の予測モデルを構築し、このモデルによるメチル化群の分類がクラスタリングによる分類と比較して遜色なく遺伝子変異および臨床病理学的特徴を再現することを示した。
5. 予後が悪いとされるマイクロサテライト安定大腸癌において、中間メチル化群と低メチル化群では予後に有意差は認めなかったが、*KRAS* 遺伝子変異を持つ中間メチル化群が予後不良であることを示した。

以上、本研究は大腸癌において 3 群のメチル化群が存在すること、各メチル化群が遺伝子変化及び臨床病理学的特徴を有することを明確にし、予後との関連についても言及した。本研究は、これまでコンセンサスを得られていなかった中間メチル化群の存在を明確に示すだけでなく、大腸癌の分子生物学的な発癌機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。