

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Hypermethylation of Corticotropin Releasing Hormone Receptor-2 Gene in Ulcerative Colitis Associated Colorectal Cancer

(潰瘍性大腸炎関連大腸癌における CRHR-2 遺伝子の高メチル化)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御系

下部消化管外科学 (指導教授 富田 尚裕)

氏 名 小林 政義

【背景・目的】

潰瘍性大腸炎 (Ulcerative colitis:以下 UC) の長期罹患によって生じると言われている潰瘍性大腸炎関連大腸癌 (Colitis Associated Colorectal Cancer : 以下 CACRC) はびまん浸潤性や境界が不明瞭な病変が多く、内視鏡で病変を認識することは容易ではない。dysplasia が前癌病変や癌合併のマーカーとして認識されているが、まだまだ一般的に診断が難しいのが現状であり、早期癌発見を目的とする新しいサーベイランス法の確立が急務である。そのためもし UC 患者において非侵襲的な検査で発癌過程が評価できれば、治療方針の決定に非常に有用と言える。しかし CACRC はこれまで稀な癌であるが故に、ほとんど研究がなく発癌過程が不明である。遺伝子プロモーターの CpG アイランドのメチル化は、癌化の過程において突然変異による癌抑制遺伝子の不活化と同等に作用する。今回我々はその CpG アイランドの DNA の高メチル化に焦点をあて、CACRC で起こっているエピジェネティックな(後世的な)変化を検討したので報告する。

【対象・方法】

2011 年 7 月～2013 年 2 月にかけて当院で手術を行った 6 例の CACRC 患者を対象とした。Infinium HumanMethylation 450K の BeadChip を用いてこれら 6 例の腫瘍部分と背景炎症粘膜の 45 万 CpGsite の CpG アイランドにおける DNA のメチル化を比較検討した。

【結果】

男性が 3 例、女性が 3 例であり年齢の中央値は 49.5 歳であった。腫瘍部分と背景炎症粘膜のメチル化の差を比較して有意差検定をし (多重検定補正なし)、 $p < 0.05$ でかつ差分値絶対値の一番上位に来た第 7 染色体上の cg21773872 遺伝子 (corticotropin releasing hormone receptor2 遺伝子 : CRHR2 遺伝子) に注目したが、腫瘍部分は背景粘膜と比較して優位に高いメチル化を認めた。CACRC のメチル化パターンは背景炎症粘膜のメチル化パターンと異なっており、これらのメチル化異常が CACRC の発癌に関与する可能性を示唆させた。

【結論】

今回の結果から CACRC の発癌機構に CRHR2 遺伝子の高メチル化が関与する可能性が示唆された。CACRC で特異的にメチル化を起こすマーカーに着目したが他のマーカーと組み合わせれば、UC 患者において非侵襲的な検査で発癌過程を評価し、治療方針の決定に非常に有用となる可能性がある。