

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 中村 宗剛

〔題名〕

Identification of genes specifically methylated in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas

(Epstein-Barrウイルス関連胃癌に特異的なメチル化遺伝子の同定)

〔要旨〕

EBVはヒト腫瘍ウイルスであり、胃癌の約10%にEBVが陽性であることが報告されている。EBV関連胃癌細胞においては、全ての癌細胞にEBVが感染しており、検出されるEBVは全て単クローン性であることから、癌化の初期段階にEBVが関与することが示唆されている。近年、DNAのメチル化異常が胃癌の発生に関与していることが報告されているが、特にEBV関連胃癌においては、DNAメチル化の頻度が高頻度であることが報告されてきている。今回我々は、EBV関連胃癌におけるメチル化遺伝子について検討した。

我々はEBV陽性胃癌細胞株SNU719を用いたDNA chipのスクリーニング結果からTP73, BLU, FSD1, BCL7A, MARK1, SCRNI, NKX3.1の7遺伝子をメチル化遺伝子として同定した。我々はバイサルファイト処理を行ったSNU719のDNAを用いたメチル化特異的PCRの結果から、これらの遺伝子のプロモーター領域がメチル化していることを確認した。SNU719を脱メチル化剤5-Aza-2'-deoxycytidineとヒストン脱アセチル化酵素阻害剤Trichostatin Aで処理することで7つの遺伝子はすべて脱メチル化し、BCL7Aを除く6つの遺伝子はその発現量が上昇した。我々はEBV関連胃癌25症例とEBV陰性胃癌50症例、合わせて計75症例の臨床検体を用いて腫瘍部におけるDNAメチル化を検討した。その結果、EBV関連胃癌においてはEBV陰性胃癌と比較して7遺伝子のメチル化の頻度が有意に高かった。以上の結果から、今回同定された7遺伝子はEBV関連胃癌において特異的にメチル化されていることが示された。これらの遺伝子はメチル化されることで癌抑制遺伝子や腫瘍関連抗原としての機能が抑制され、EBV関連胃癌の発生や進展に関与しているかもしれない。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用分子生命科学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1411 号	氏 名	中村 宗剛
論文審査担当者	主査教授	山崎 隆 弘	
	副査教授	田 邊 剛	
	副査教授	坂井 昭 博	
学位論文題目名 Identification of genes specifically methylated in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas (Epstein-Barr ウイルス関連胃癌に特異的なメチル化遺伝子の同定)			
学位論文の関連論文題目名 Identification of genes specifically methylated in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas (Epstein-Barr ウイルス関連胃癌に特異的なメチル化遺伝子の同定)			
掲載雑誌名 Cancer Science 第 104 巻 第 10 号 P. 1309~1314 (2013 年 10 月 掲載)			
(論文審査の要旨) EBV はヒト腫瘍ウイルスであり、胃癌の約 10%に EBV が陽性であることが報告されている。EBV 関連胃癌細胞においては、全ての癌細胞に EBV が感染しており、検出される EBV は全て単クローン性であることから、癌化の初期段階に EBV が関与することが示唆されている。近年、DNA のメチル化異常が胃癌の発生に関与していることが報告されているが、特に EBV 関連胃癌においては、DNA メチル化の頻度が高頻度であることが報告されてきている。今回我々は、EBV 関連胃癌におけるメチル化遺伝子について検討した。 我々は EBV 陽性胃癌細胞株 SNU719 を用いた DNA chip のスクリーニング結果から TP73, BLU, FSD1, BCL7A, MARK1, SCR1, NKX3.1 の 7 遺伝子をメチル化遺伝子として同定した。我々はバイサルファイト処理を行った SNU719 の DNA を用いたメチル化特異的 PCR の結果から、これらの遺伝子のプロモーター領域がメチル化していることを確認した。SNU719 を脱メチル化剤 5-Aza-2'-deoxycytidine とヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 Trichostatin A で処理することで 7 つの遺伝子はすべて脱メチル化し、BCL7A を除く 6 つの遺伝子はその発現量が上昇した。我々は EBV 関連胃癌 25 症例と EBV 陰性胃癌 50 症例、合わせて計 75 症例の臨床検体を用いて腫瘍部における DNA メチル化を検討した。その結果、EBV 関連胃癌においては EBV 陰性胃癌と比較して 7 遺伝子のメチル化の頻度が有意に高かった。以上の結果から、今回同定された 7 遺伝子は EBV 関連胃癌において特異的にメチル化されていることが示された。これらの遺伝子はメチル化されることで癌抑制遺伝子や腫瘍関連抗原としての機能が抑制され、EBV 関連胃癌の発生や進展に関与しているかもしれない			
本研究は、EB ウイルス関連胃癌において特異的にメチル化している遺伝子を新たに明らかにした論文である。よって、学位論文として価値あるものであると認められた。			