



DNA methylation analysis in malignant pheochromocytoma and paraganglioma

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大石, 敏弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3338

論文審査の結果の要旨

褐色細胞腫 (PCC)・パラガングリオーマ (PGL) はクロマフィン細胞の腫瘍であり、非クロマフィン組織へ転移・浸潤することで悪性と診断される。本研究では、PCC/PGL の悪性化と DNA メチル化状態の関係について検討した。

まず、2 名の悪性 PCC/PGL 患者からの非悪性原発巣と転移巣組織、ならびに 3 名の良性 PCC/PGL 組織を用いて、原発巣・良性腫瘍に比し転移巣で過剰もしくは低メチル化となっている CpG サイトを Infinium HumanMethylation450 BeadChip array (Illumina 450 K) で選択した。次に 19 名の良性・悪性 PCC/PGL 患者の組織を用いて、上記候補 CpG サイトにおけるメチル化状態を、メチル化依存性 DNA 切断酵素で処理後に目的の CpG サイトが含まれるよう PCR を行う PTMR とバイサルファイトシーケンス法で解析した。

その結果、Illumina 450 K で過剰メチル CpG サイトが 4 つ、低メチル CpG サイトが 5 つ同定された。そして、PTMR とバイサルファイトシーケンス法で、過剰メチル CpG サイトでは cg02119938、低メチル CpG サイトでは cg26870725 が悪性化に伴い有意なメチル化変化を示すことが見いだされた。これらは、それぞれスフィンゴ脂質の代謝に関わる酵素の一つである *ACSBG1* 遺伝子、細胞分裂を制御する *MAST1* 遺伝子と関連する CpG サイトであり、悪性転移巣群は、良性群に比し、*ACSBG1* 免疫染色陽性率が有意に低く ($p=0.020$)、*MAST1* 免疫染色陽性率が有意に高かった ($p=0.003$)。

以上の成績は、*ACSBG1* 遺伝子のメチル化に伴うサイレンシング、あるいは、*MAST1* 遺伝子の脱メチル化に伴う過剰発現が PCC/PGL の悪性転化に関与している可能性を示唆するものである。特に、*MAST1* は、乳がんの 3~5% で *MAST1* および *MAST2* の遺伝子融合が認められることから、その過剰発現が PCC/PGL の悪性化を招く可能性が推測され、今後、悪性褐色細胞腫の早期診断マーカーや治療標的遺伝子として臨床応用される可能性があると期待される。

以上により、本論文は博士(医学)の学位の授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 緒方 勤

副査 三宅 秀明

副査 三澤 清