

【要約】

A low DNA methylation epigenotype in squamous cell lung cancer and its association with idiopathic pulmonary fibrosis and poorer prognosis

(特発性肺線維症に相関する予後不良な低メチル化型肺扁平上皮癌)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任： 吉野一郎教授)

畑 敦

【序論/目的】

特発性肺線維症(IPF)は肺癌発癌因子であり、組織型として扁平上皮癌が多いのが特徴であるが、詳細は不明である。背景因子や環境因子を反映した発癌メカニズムの一つとして DNA メチル化があり、さらに DNA メチル化は IPF の病因の一つにもなっている事から、IPF 合併肺扁平上皮癌の異常高 DNA メチル化の有無を解析し、それらの分子生物学的特徴を明らかにする事を目的とした。

【方法】

千葉大学医学部附属病院呼吸器外科にて手術を施行した肺扁平上皮癌患者の中から IPF 合併症例: 10 症例、IPF 以外の症例:10 症例を抽出し、それぞれ腫瘍部位と背景肺組織に対して Infinium ビーズアレイを用いた DNA メチル化網羅的解析を行い、IPF 合併肺扁平上皮癌における DNA 異常メチル化の有無を検討した。メチル化解析では各遺伝子のプロモーター領域を対象とし、コントロールとして非喫煙者の正常肺を用いた。

さらに 77 例の肺扁平上皮癌症例 (IPF 合併症例: 35 症例、IPF

以外の症例:42 症例)を用いてパイロシーケンスを用いた定量的メチル化解析を行い、臨床病理学的検討を行った。

【結果】

①ビーズアレイによる DNA メチル化網羅的解析

階層的クラスタリングの結果、腫瘍部は高メチル化群と低メチル化群の 2 つのサブクラスターに分類された。それぞれの群での IPF 症例の比率を検証すると、低メチル化群と IPF 症例は有意に相関していた。両群でメチル化を認めた遺伝子の GO (Gene Ontology)解析では接着因子関連の遺伝子等が抽出され、一方、高メチル化群で特異的にメチル化された遺伝子を検証すると増殖抑制関連遺伝子が抽出された。高メチル化群で特異的に高メチル化を認めた遺伝子を 5 つ(高メチル化マーカー遺伝子)、両群で高メチル化を認めた遺伝子 (共通マーカー遺伝子) を 3 つ抽出した。

背景肺では特徴的なクラスターは認められず、IPF 症例とそれ以外の症例で差は認められなかった。

②パイロシーケンス法による検証、臨床病理学的検討

高メチル化マーカー遺伝子を用いて 77 例の肺扁平上皮癌症例を高メチル化群、低メチル化群に分類し、それぞれの群での IPF 症例の比率をみると、IPF は低メチル化群と有意に相関していた。また予後解析では低メチル化群は高メチル化群と比較して、有意に予後不良であり、多変量解析では低メチル化は独立した予後不良因子であった。

【考察】

低メチル化群の発癌には異常高メチル化以外の異なる分子異常機構の関連が示唆され、IPF 症例の予後にも影響している可能性が示唆された。

【結論】

肺扁平上皮癌は低メチル化群と高メチル化群に分類され、IPF は低メチル化群と有意に相関し、低メチル化群は高メチル化群と比較し予後不良である事が示された。