Microsatellite instability in gastric cancer
is closely associated with hMLH1
hypermethylation at the proximal region of the
promoter

著者	Ishiguro Kaname
著者別名	石黒, 要
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査 結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成16年7月
page range	26-26
year	2004-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15830

学位授与番号	甲第 1606 号
学位授与年月日	平成 15 年 12 月 31 日
氏 名	石 黒 要
学位論文題目	Microsatellite instability in gastric cancer is closely associated with hMLH1 hypermethylation at the proximal region of the promoter (胃癌における hMLH1 近位プロモーター領域のメチル化とマイクロサテライト不安定性 の関連)
論文審査委員	主 査 教 授 中 沼 安 二 副 査 教 授 三 輪 晃 一 教 授 磨 伊 正 義

内容の要旨及び審査の結果の要旨

マイクロサテライト不安定性(Microsatellite instability : MSI)を有する癌は、予後や病理像に特徴があり、治療前に MSI の有無を知ることが臨床的に重要である。MSI 癌の発症要因として、ミスマッチ修復系遺伝子 hMLH1 のプロモーター領域のメチル化による hMLH1 の発現抑制が知られている。今回、胃癌において、hMLH1 のプロモーター領域の複数領域のメチル化と MSI の関連について検討した。対象は、進行胃癌 129 例の癌組織で、hMLH1 のメチル化を real time methylation specific PCR 法にて解析した。すなわち、プロモーター領域の 3 領域を選定し、転写開始部位より遠位から、A 領域、B 領域、C 領域とし、それぞれの領域でのメチル化の有無を検討した。また、MSI は 5 個のマイクロサテライトマーカーを用いて解析した。得られた結果は以下の如く要約される。

1. hMLH1 のメチル化は A 領域に 24 検体で、B 領域に 19 検体で、C 領域に 16 検体で、それぞれ認められた。それぞれの領域のメチル化はよく相関しており、全ての領域でメチル化の低いもの、全ての領域でメチル化の高いもの、プロモーター領域の遠位でメチル化が高く、近位で低いものに分けることが出来た。この結果より、hMLH1 メチル化は遠位より始まり、近位に進行すると考えられた。
2. MSI は、92 検体中 12 検体に認められた。メチル化と MSI の関係を検討すると、全ての MSI 検体で C 領域にメチル化を認め、プロモーター領域近位のメチル化陽性の胃癌は、MSI 陽性の胃癌と一致した。また、A 領域でメチル化陽性、C 領域でメチル化陰性のものは、全て Microsatellite stable であった。以上より、プロモーター領域近位のメチル化が胃癌の MSI に関与すると考えられた。
3. メチル化陽性胃癌の臨床病理像を検討したところ、メチル化陽性例は女性に多く認められ、分化型腺癌にメチル化が多く認められた。hMLH1 のメチル化陽性の胃癌症例の予後は良好であった。

以上、本研究は、胃癌の hMLH1 のプロモーター領域のメチル化は遠位より始まり、近位に進行すること、hMLH1 のプロモーター領域近位のメチル化の解析は、MSI 解析の代用として有用であること、さらに MSI 陽性胃癌の臨床病理学的特徴を明らかにした労作であり、学位に値すると評価された。