

Frequent hypermethylation of MLH1 promoter in normal endometrium of patients with endometrial cancers

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15866

学位授与番号	乙第 1584 号
学位授与年月日	平成 15 年 10 月 22 日
氏 名	金 谷 太 郎
学位論文題目	Frequent hypermethylation of MLH1 promoter in normal endometrium of patients with endometrial cancers (DNA 修復遺伝子 MLH1 のプロモーターメチル化は子宮体癌組織のみならず近接する正常子宮内膜組織においても認められる)
論文審査委員	主 査 教 授 中 沼 安 二 副 査 教 授 山 本 博 教 授 村 上 清 史

内容の要旨及び審査の結果の要旨

子宮体癌では、*p53*、*k-ras* などの遺伝子変異があり、その原因として DNA 修復機構の破綻、特に DNA ミスマッチ修復遺伝子 *MLH1* が重要とされている。*MLH1* の機能低下はプロモーター領域のメチル化が誘因とされているが、メチル化の部位や頻度と *MLH1* 発現低下、発癌との関連についての報告はない。本研究では、子宮体癌の発癌過程でのこれら分子の関与を検討した。対象は子宮体癌 56 例、その他の婦人科領域疾患 51 例の手術検体で、癌組織と正常子宮内膜を以下の如く解析した。Methylation specific PCR (MSP)法、Bisulfite sequence 法を用い、子宮体癌における *MLH1* のメチル化解析を行い、*MLH1* 蛋白発現、Microsatellite instability (MSI)との関連性を検討した。メチル化された領域の程度により、全メチル化、部分的メチル化、非メチル化に分類した。*MLH1* 蛋白の発現は免疫染色により、遺伝子不安定性確認のための MSI は microsatellite marker を PCR で増幅し、波形の変化を認めたものを MSI 陽性とした。得られた結果は以下の如く要約される。

1. 56 例の子宮体癌症例のうち、16 例が全メチル化、14 例が部分的メチル化、26 例が非メチル化であった。
2. メチル化陽性の子宮体癌では *MLH1* の発現低下を認めた。癌に近接する正常子宮内膜にも *MLH1* の発現低下を認めた。
3. *MLH1* のメチル化例では有意に MSI が陽性であった。
4. 子宮体癌を伴わない正常子宮内膜での *MLH1* メチル化の頻度は 31 例中 1 例であったが、子宮体癌に近接する正常子宮内膜では、20 例中 6 例で *MLH1* のメチル化が見られ、MSI 陽性症例があり、*MLH1* のメチル化頻度と有意な相関を認めた。

本研究で、子宮体部癌のみならず、癌に近接する正常子宮内膜に既に、*MLH1* のメチル化や MSI 陽性例がみられた。組織学的に癌と確認される以前のごく初期段階で *MLH1* のメチル化が発生し、これが遺伝子不安定性に深く関与していることが明らかになった。

以上、本研究は、子宮体癌の発癌過程に関与する分子機構を解明し、組織学的に癌と確認される以前のごく初期段階で *MLH1* のメチル化や MSI が発生することを明らかにした分子病理学的研究であり、学位に値すると評価された。