The association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and promoter methylation in proximal colon cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Oyama, Kaeko メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15876

学位授与番号	甲第 1639 号
学位授与年月日	平成 16 年 6 月 30 日
氏　　名	尾 山 佳永子
学位論文題目	The Association Between Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism and Promoter Methylation in Proximal Colon Cancer (近位大腸癌における MTHFR の遺伝子多型性とプロモーター領域のメチル化との関連)
論文審査委員	主 査　教 授　源　利 成 副 査　教 授　三 輪 晃 一 　　教 授　澤 武 紀 雄

内容の要旨及び審査の結果の要旨

【目的】葉酸代謝は発癌危険因子となる DNA プロモーター領域の hypermethylation (HM)に重要な役割を果たす．その中心的酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) をコードする遺伝子の 1 塩基多型 (C677T と A1298C) が酵素活性を修飾することが知られている．本研究では *MTHFR* 遺伝子多型が葉酸代謝異常と DNA メチル化を誘導して細胞癌化に関連するという仮説をたて，日本人の大腸癌 194 症例を対象にして，腫瘍におけるこの遺伝子多型と臨床病理学的特徴や HM との関連を検討し，以下の結果を得た．

【結果の要約】

(1) PCR-restriction fragment length polymorphism 法で検出した腫瘍における *MTHFR* の C677T, A1298C 多型と，臨床病理学的因子あるいは Real-time methylation specific PCR 法で定量した *CDKN2A*, *hMLH1*, *ARF*, *TIMP3* のプロモーター領域 HM との間にはいずれも有意の相関は認められなかった．

(2) *MTHFR* 遺伝子多型の組み合わせから大腸癌を同酵素活性の低い L-haplotype と高い H-haplotype に分類して同様に検討したが，上記の諸因子やいずれの DNA メチル化もこの分類と相関を示さなかった．

(3) 癌発生部位と *MTHFR* haplotypes を比較検討した結果，結腸脾弯曲部より近位側の L-haplotype を示す腫瘍では *CDKN2A* のメチル化は有意に高く(p=0.029)，*hMLH1* のそれも高い傾向であった(p=0.059)．

(4) *CDKN2A*, *hMLH1*, *ARF*, *TIMP3* のうち 2 つ以上の遺伝子に HM を認める腫瘍を CpG island methylator phenotype (CIMP)と定義して，この腫瘍形質と *MTHFR* haplotypes を比較検討した．その結果は既報とは異なり，CIMP 陽性の近位側結腸癌では L-haplotype が有意に高頻度であった(p=0.049)．

【結論】日本人の近位側大腸癌では，MTHFR 酵素活性の低い L-haplotype が腫瘍における DNA プロモーター領域の HM や CIMP と相関した．この遺伝子多型は葉酸代謝に関わる酵素活性を修飾して DNA メチル化を誘導し，とくに近位側結腸の発癌に関与するという今回の仮説を検証した．本研究の結果はコーカサス人を対象にした研究報告とは相反するものであったことから，大腸癌における *MTHFR* 遺伝子多型には人種差があることを示唆するものであった．

本研究は大腸発癌における葉酸代謝異常と DNA メチル化の関連，およびこの発がん分子機構における人種差の影響を *MTHFR* 遺伝子多型の解析から明らかにしたものであり，学位授与に相応しい成果であると判定された．