

# 学位論文抄録

上部消化管癌における LINE-1 メチルレベルの網羅的検討

(Comprehensive analysis of LINE-1 methylation level in esophageal squamous cell carcinoma and gastric cancer)

志垣 博信

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

指導教員

馬場 秀夫 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻消化器外科学

## 学位論文抄録

【目的】 癌における DNA メチル化異常の特徴として、ゲノム全体の低メチル化と、ある特定の遺伝子プロモーターの CpG island における部分的な高メチル化(CpG islands methylator phenotype)がある。LINE-1 のメチル化レベルはヒトゲノム全体の 17%を占めるためゲノム全体のメチル化レベルの指標であり、種々の癌においては予後との関連が報告されている。本研究の目的は、①食道癌症例の正常食道上皮における LINE-1 メチル化レベルと喫煙および飲酒との関係を明らかにすること、②胃癌における LINE-1 メチル化レベルと予後との関係を明らかにすることである。

【方法】 食道癌を有しない剖検症例の食道上皮臨床検体計 20 例、術前化学療法施行例を除外した食道扁平上皮癌臨床検体計 109 例、胃癌臨床検体計 203 例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋ブロックから DNA の抽出を行い、バイサルファイト処理を行ったのち、パイロシークエンス法により LINE-1 のメチル化の解析を行い、臨床病理学的因子との相関を解析した。

【結果】 食道扁平上皮癌症例の正常食道上皮での LINE-1 メチル化レベルは食道癌を有しない剖検症例の食道上皮の LINE-1 メチル化レベルと比べ、有意に低値を示した ( $P=0.017$ )。食道扁平上皮癌症例の正常食道上皮の LINE-1 メチル化レベルと喫煙との間には、有意な相関関係を認めた (喫煙期間;  $P=0.014$ ; 一日喫煙本数;  $P=0.0017$ ; 年間喫煙箱数;  $P=0.0002$ )。胃癌症例の LINE-1 低メチル群は高メチル化群と比べ、全生存において有意に予後不良であった (ログランク  $P=0.029$ ; 単変量ハザード比= $2.01$ ,  $P=0.023$ ; 多変量ハザード比= $1.98$ ,  $P=0.036$ )。

【結語】 食道扁平上皮癌症例の正常食道上皮において LINE-1 メチル化レベルは喫煙と関連があり、エピジェネティックな発癌の素地の指標となりうることが示唆された。また、LINE-1 メチル化レベルが低い胃癌ほど予後不良であり、LINE-1 メチル化レベルは予後予測に重要なバイオマーカーとなりうる。