

論文の内容の要旨

氏名：星 玲 奈

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：マウス皮膚腫瘍特異的 DNA メチル化領域を用いた新規ヒト神経芽腫関連遺伝子の探索

神経芽腫は交感神経系、とくに副腎髄質や傍脊椎交感神経節から発生する胎児性腫瘍である。強力な治療にも関わらず未だ予後不良な症例があり、正確な分子診断によるリスク層別化や治療選択が喫緊の課題となっている。

私が所属する研究室では現在までに組織特異的 DNA メチル化領域および腫瘍特異的 DNA メチル化変異領域のヒト相同領域の解析によりヒト神経芽腫関連因子を発見してきた。今回、神経芽腫と同様に外胚葉由来である皮膚腫瘍のモデルマウスを用いた解析より、DNA メチル化変化だけでなく遺伝子発現変化を伴う 16 の腫瘍組織特異的 DNA メチル化領域（16 遺伝子）を絞り込んだ。本研究ではこれらのヒト神経芽腫への関与の可能性を実験的に検証することで、ヒト神経芽腫の新規腫瘍関連遺伝子を探索し、さらに治療標的としての可能性を検討した。

候補となった 16 遺伝子（16 領域）のうち *TFAP2E* が正常副腎組織と比較し神経芽腫腫瘍検体で有意に高発現であり、intron 3 領域および promoter 領域に存在する CpG island において有意に低メチル化状態であった。また、腫瘍検体における遺伝子発現レベルと promoter 領域に存在する CpG island の DNA メチル化レベルに有意な正の相関を認めた。さらに、5-aza-2 deoxycytidine (5Az) を用いた *TFAP2E* の遺伝子発現制御機構の解析において、5Az 非添加群と比較し 5Az 添加群で有意に高発現となり、promoter 領域に存在する CpG island は有意に低メチル化状態となった。これより、*TFAP2E* はヒト神経芽腫の新規腫瘍関連遺伝子である可能性があり、その遺伝子発現は promoter 領域に存在する CpG island の DNA メチル化により制御を受けている可能性が示唆された。以上を踏まえ、*TFAP2E* がヒト神経芽腫の進展にどのように関与しているか機能解析を行ったところ、*TFAP2E* のノックダウンにより cell viability の低下、および cleaved caspase-9 の発現増強を認めた。また、doxorubicin/cisplatin 添加により *TFAP2E* の発現が亢進した。

以上の結果から、*TFAP2E* はヒト神経芽腫において細胞増殖や薬剤耐性に関与することから治療標的としての可能性があり、さらにその発現レベルや DNA メチル化レベルが治療選択に寄与し得る可能性が示唆された。