

論文の内容の要旨

氏名：高 根 希世子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名： Aberrant promoter methylation of *PPP1R3C* and *EFHD1* in plasma of colorectal cancer patients

(血漿中 DNA メチル化マーカー *PPP1R3C* と *EFHD1* 測定による大腸癌スクリーニング)

【背景】

ステージ 1 及び 2 の大腸癌患者における既存の腫瘍マーカー（CEA、CA19-9）の陽性率は 30%以下であり、スクリーニング及び診断検査としての有用性は低い。一方で、癌より血中に遊離する cell free DNA (cfDNA) のバイオマーカーとしての有用性が再認識され、癌診断への臨床応用が期待されている。

【目的】

大腸癌患者における新たな存在診断マーカーの開発を行う。

【方法】

以前に報告した大腸癌組織 149 検体においてプロモーター領域の CpG アイランドが高率にメチル化されている 44 遺伝子より、エピゲノムマーカーとして測定可能な新規メチル化マーカー候補遺伝子を選択した。これらの新規メチル化マーカー候補遺伝子について、大腸癌患者 120 人と健常者 96 人の血漿より cfDNA を抽出し、バイサルファイト処理後に methylation-specific PCR を行い、パイロシークエンス法で配列を決定して CpG アイランドのメチル化の頻度を比較検討した。

【結果】

新規メチル化マーカー候補遺伝子として *PPP1R3C* 及び *EFHD1* の 2 種類を選択した。それぞれのマーカーの組織及び血漿のメチル化陽性率は高い相関を示した ($p < 0.001$)。 *PPP1R3C* の血漿中における感度は 81%、特異度 81%、 *EFHD1* では感度 62%、特異度 78%であった。また、上記 2 遺伝子のうち少なくとも 1 遺伝子のメチル化で陽性とした場合の感度は 96%、特異度は 53%であった。一方、2 遺伝子がともにメチル化している場合は感度 64%、特異度 90%であった。さらにステージ 1 及び 2 においても、同一患者での CEA 及び CA19-9 の感度・特異度と比較して有意に高い正診率であった。

【結論】

大腸癌患者において、血中 cfDNA のメチル化はバイオマーカーとして有用であり、既存の腫瘍マーカーと比較して大腸癌スクリーニング及び診断に有用である。