

論文の内容の要旨

氏名：加 納 久 雄

博士の専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：大腸癌における RAR-related orphan receptor $\alpha 1$ (RORA1) 遺伝子プロモーターのメチル化解析

【背景】

癌抑制遺伝子である RAR-related orphan receptor α (RORA) は、大腸癌において発現が抑制されており、RORA 蛋白質の発現低下は予後不良と相関するという報告があるが、その発現低下に遺伝子プロモーター領域のメチル化が関与するかどうかは不明である。本研究では、大腸癌細胞株、および大腸癌切除標本を用いて、RORA プロモーターのメチル化の有無を解析したのち、RORA の遺伝子発現、および大腸癌の病期との関連を評価し、RORA プロモーターのメチル化がもつ臨床的意義について検討を行った。

【対象と方法】

大腸癌細胞株(Caco2, colo205, HT29, HCT116)、43 例の大腸癌切除標本の癌部、および同一患者由来の大腸正常粘膜（非癌部）について、RORA 遺伝子産物のアイソフォームのうち RORA isoform 1 (RORA1) と RORA isoform 4 (RORA4) のそれぞれの遺伝子プロモーターのメチル化割合を、Sequenom MasARRAY system を用いて定量的に解析した。RORA mRNA の発現は、定量的 PCR を用いて測定した。

【結果】

3 種類の大腸癌細胞株(Caco2, HT29, HCT116)において RORA1 プロモーターの高いメチル化割合が検出され、大腸癌症例では、約 44 %において非癌部と比較して癌部でメチル化割合が有意に高かった。一方では、RORA4 プロモーターのメチル化異常は明らかではなかった。RORA1 mRNA の発現量を検討したところ、大腸癌細胞株、および大腸癌症例のほとんどの癌部において低下していたが、非癌部と比べて癌部で有意にメチル化割合が高い症例においては、メチル化割合と発現が有意に逆相関した。さらに、これらの症例の癌部における RORA1 プロモーターのメチル化割合は、病期Ⅲの症例と比べて、病期Ⅱの症例に有意に高いことが明らかとなった。興味深いことに、大腸癌症例における RORA1 プロモーターの高メチル化は、病期ⅢおよびⅣの症例と比べて、病期Ⅰおよび病期Ⅱの症例に有意に多いことが明らかとなった。

【結論】

大腸癌症例における RORA1 プロモーターのメチル化は、非癌部と比べて癌部において有意に高いばかりでなく、癌部のメチル化が有意に高かった症例では、メチル化が mRNA の発現低下の制御機構のひとつである可能性が示唆された。さらに、大腸癌の進行度の低い段階において、メチル化が有意に高いことが判明したことから、RORA1 プロモーターのメチル化の計測は、大腸癌の病期Ⅱの中でも術後化学療法を必要とするハイリスク症例を選択するためのバイオマーカーとして、臨床的意義を持つかもしれない。