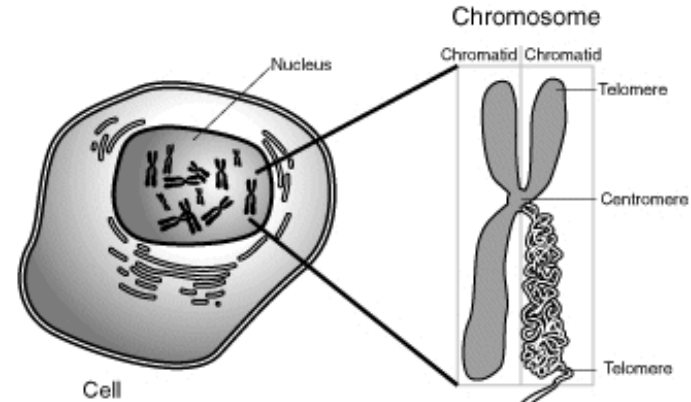
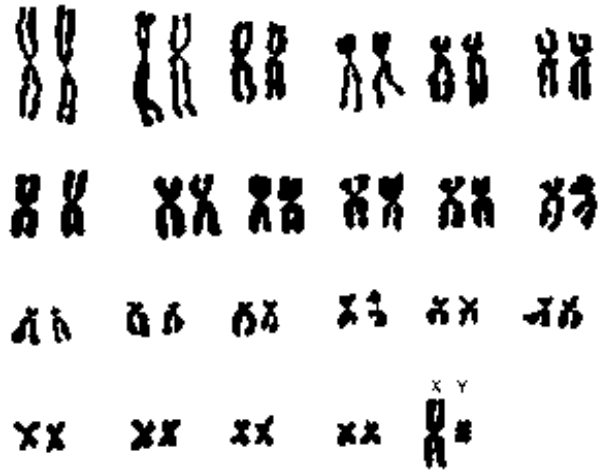


消化器癌発症における エピゲノム異常

金田 篤志

東京大学 先端科学技術研究センター
ゲノムサイエンス分野

ヒトゲノム情報（全遺伝情報）：30億塩基対のDNA配列



アデニン Adenine, A
チミン Thymine, T
シトシン Cytosine, C
グアニン Guanine, G

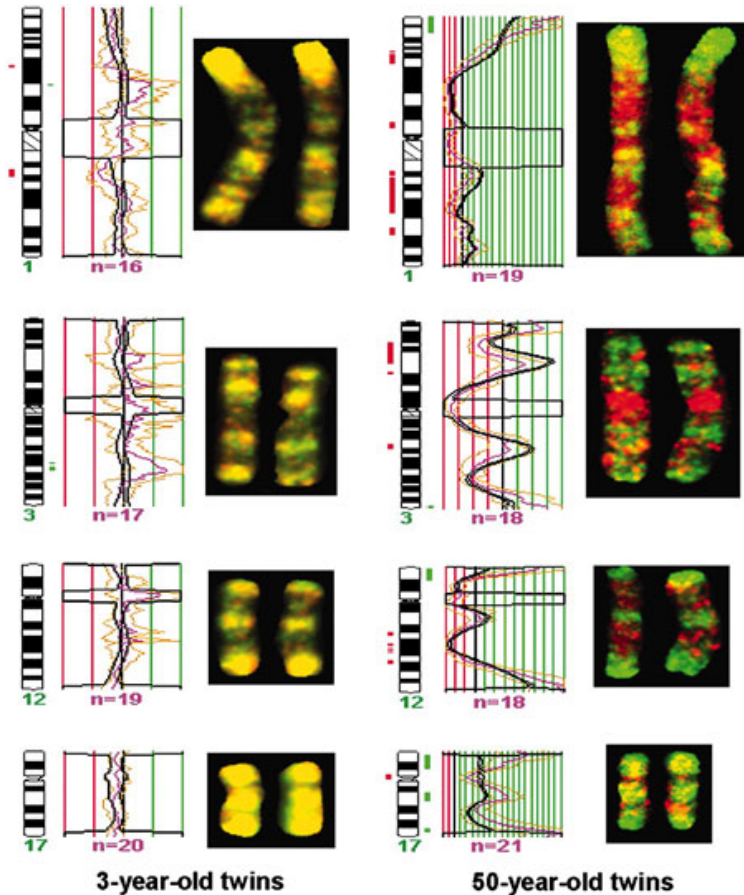


一卵性双生児



3歳の双生児

50歳の双生児

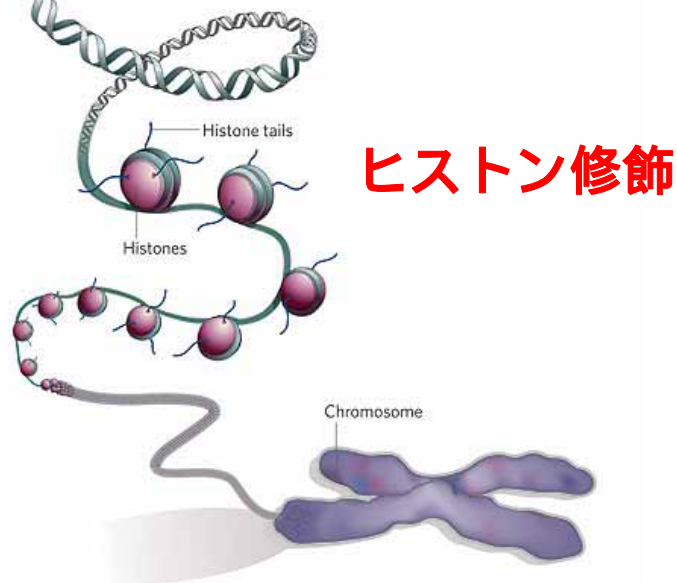
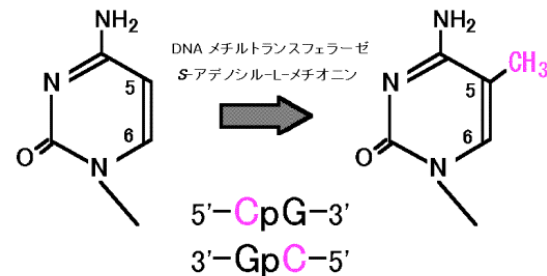
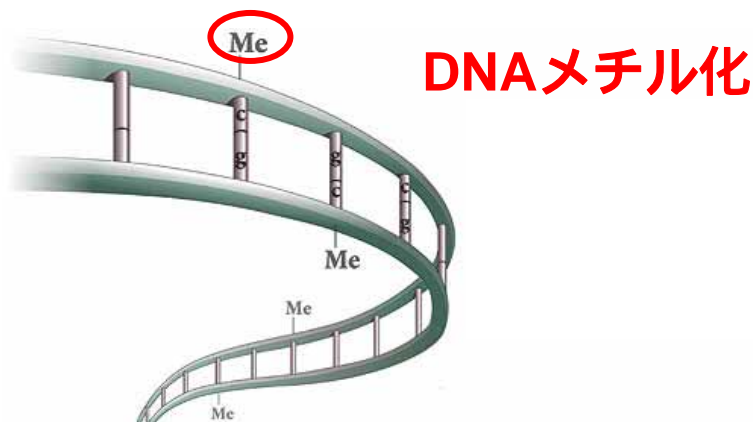


同じゲノム情報を持つ。

3歳の双子では、DNAメチル化状態の変わらない部分（オレンジ）がほとんど。

50歳の双子では、高メチル化（赤）、低メチル化（緑）の領域が多い。

ゲノム情報はエピゲノムにより制御



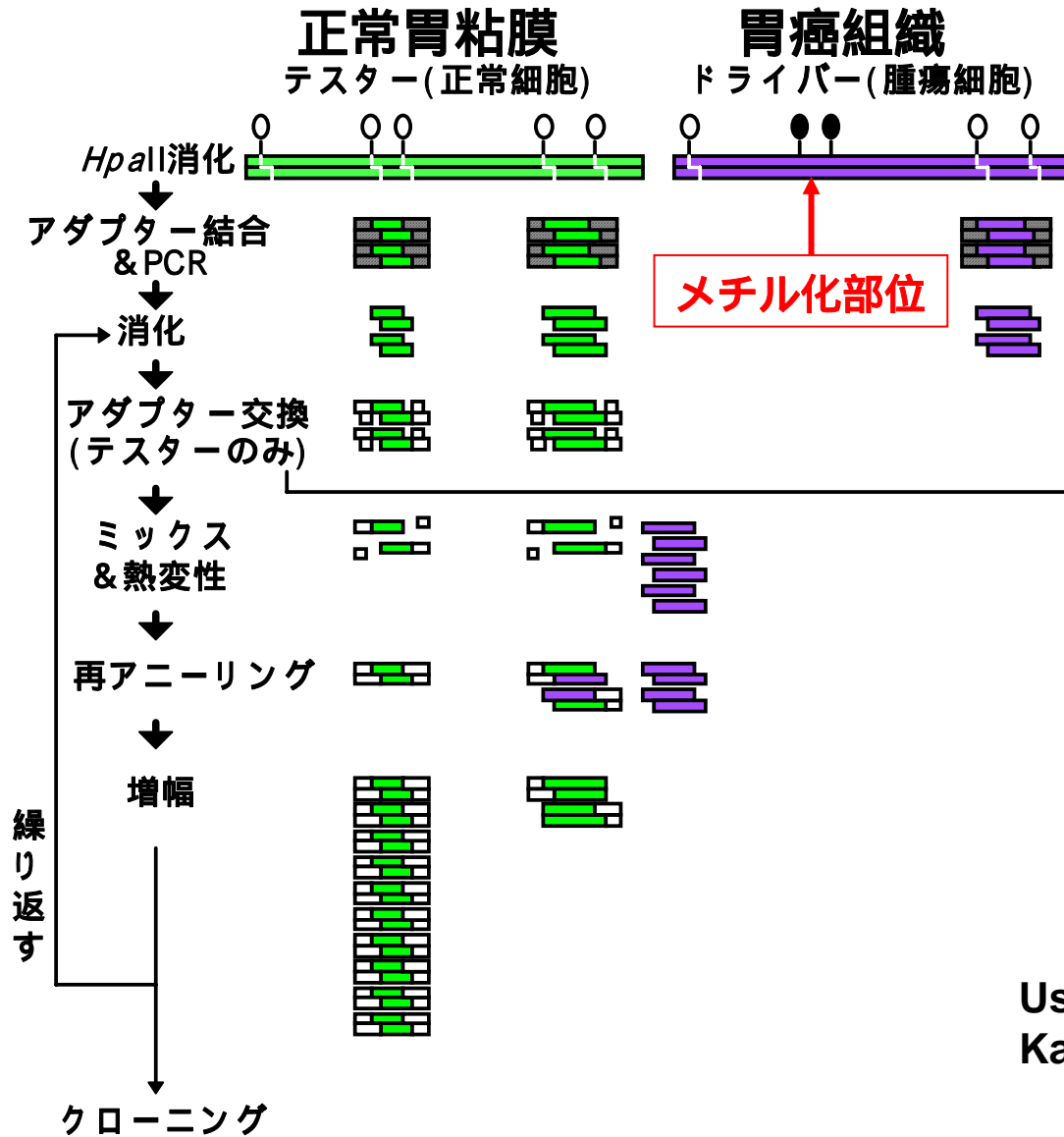
-CG-部位のシトシン(C)にメチル基CH₃が結合して、メチル化シトシンとなっている。

ゲノムDNA塩基配列そのものではなく、シトシンメチル化などその修飾要素として細胞分裂の際に娘細胞に維持・伝達される情報をエピゲノムと呼ぶ。

癌のエピゲノム異常研究の目的

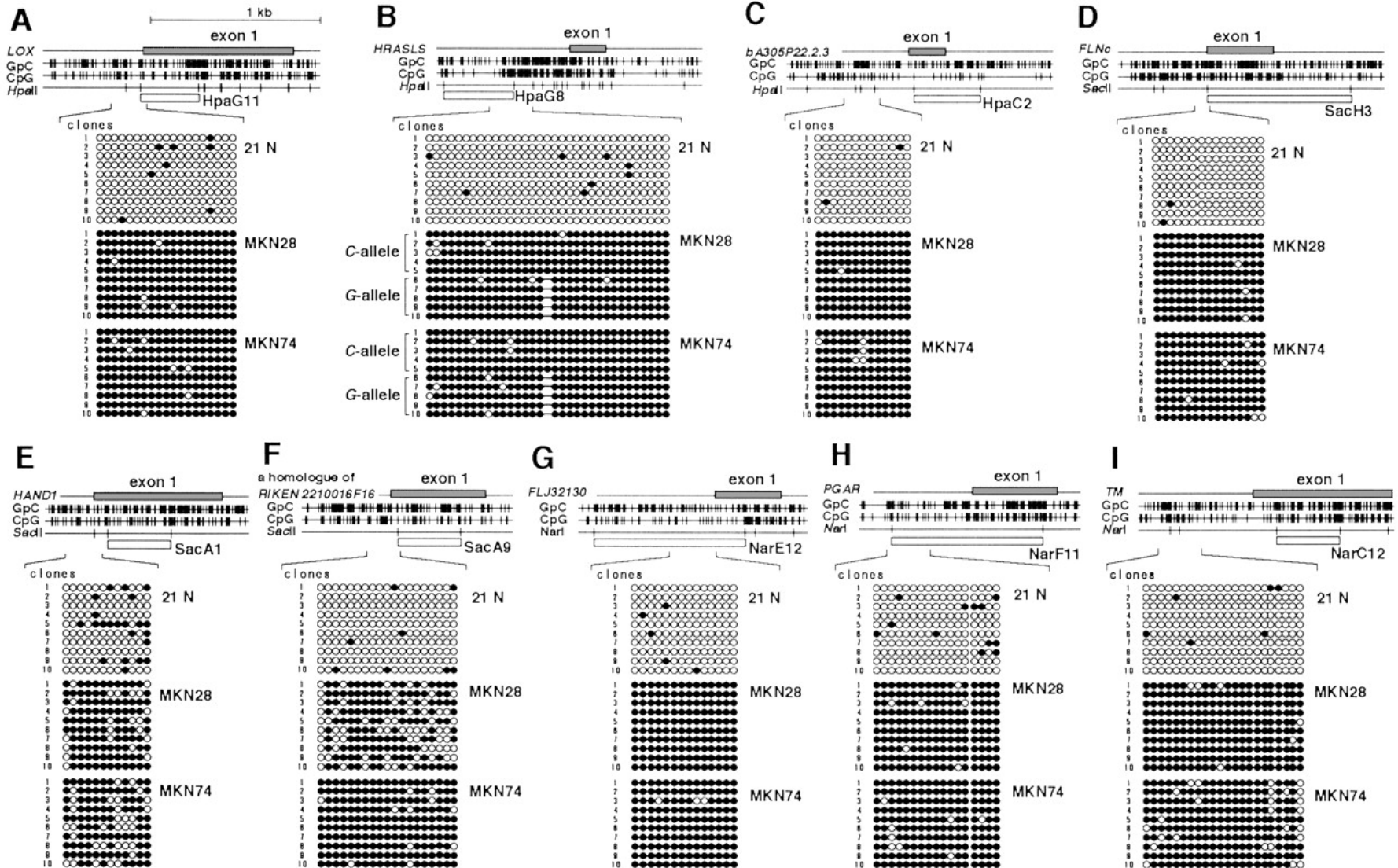
- 1．癌に存在するエピゲノム異常の探索・解明
- 2．癌のプロファイリング
- 3．新たな癌関連遺伝子の同定
- 4．正常細胞に蓄積するエピゲノム異常と癌リスク
- 5．エピゲノム異常を標的とした癌治療戦略

MS-RDA法を用いたメチル化異常解析



Ushijima et al. 1997
Kaneda et al. 2003

9遺伝子のサイレンシングを同定



[Kaneda et al. Cancer Res 2002]

胃癌41症例におけるメチル化の頻度

Sample	Histology	FLNc	TM	HRASL5	HAND1	LOX	bA305	PGAR	FLJ	RIKEN	p16	MMLH
5C	diffuse	■						■			■	
15C	diffuse	■									■	
16C	diffuse	■									■	
10C	diffuse	■									■	
27C	diffuse	■									■	
17C	diffuse	■							■		■	
41C	diffuse	■				■					■	
6C	diffuse	■									■	
12C	diffuse	■									■	
22C	diffuse	■									■	
13C	diffuse	■									■	
23C	intestinal	■									■	
4C-2	intestinal	■									■	
19C	diffuse	■									■	
1C	intestinal	■									■	
7C	intestinal	■									■	
21C	intestinal	■									■	
42C	diffuse	■						■			■	
39C	intestinal	■									■	
28C	diffuse	■						■			■	
31C	diffuse	■						■			■	
24C	diffuse	■									■	
32C	diffuse	■									■	
25C	diffuse	■									■	
14C	intestinal	■									■	
8C	intestinal	■									■	
38C	intestinal	■									■	
20C	diffuse	■									■	
26C	diffuse	■									■	
37C	intestinal	■									■	
40C	diffuse	■									■	
9C	intestinal	■									■	
33C	diffuse	■									■	
34C	diffuse	■									■	
11C	intestinal	■									■	
29C	diffuse	■									■	
35C	intestinal	■									■	
4C-1	intestinal	■									■	
18C	intestinal	■									■	
30C	intestinal	■									■	
36C	intestinal	■									■	

異常メチル化の蓄積
と未分化型の相関

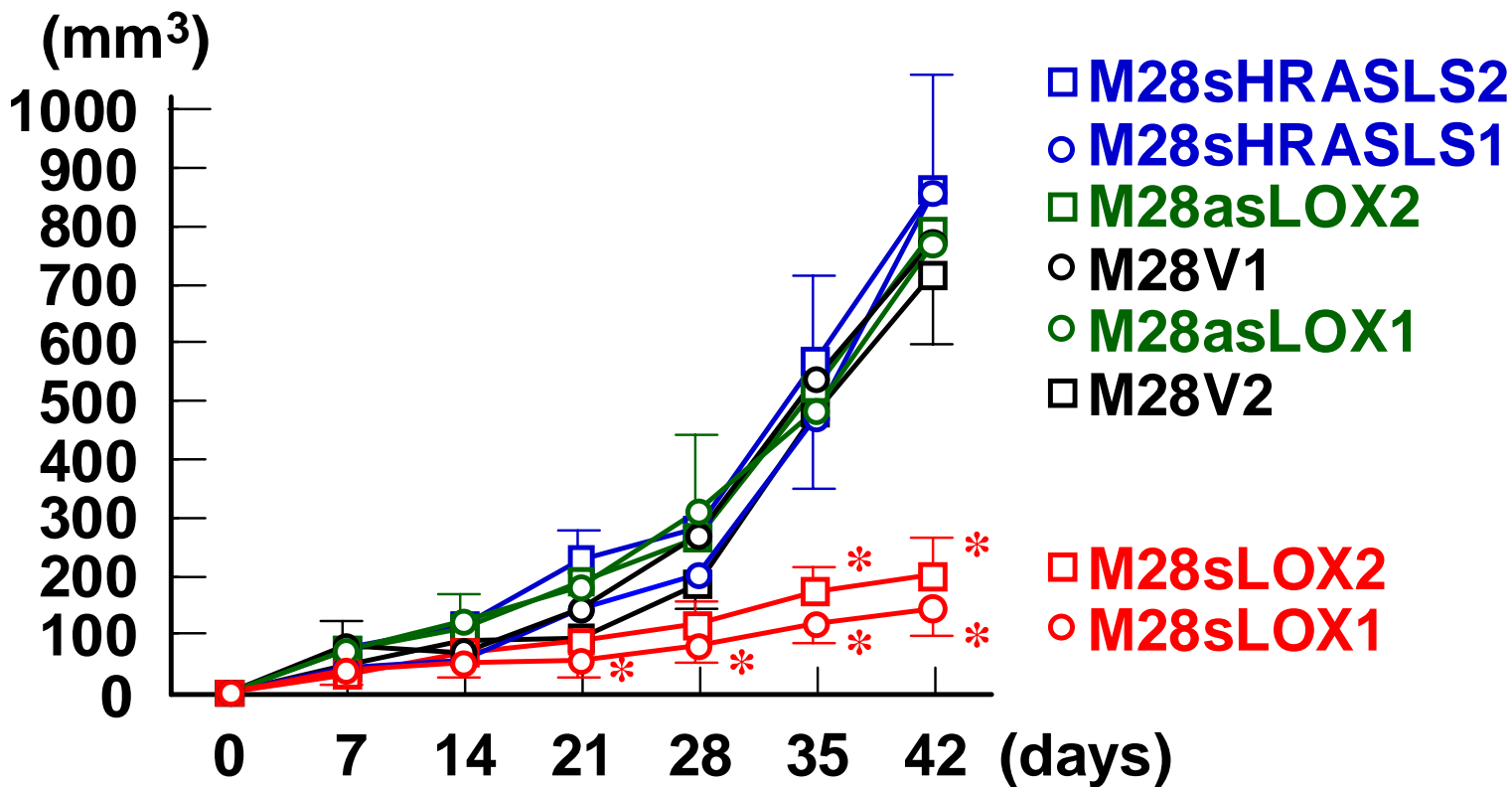
未分化型

分化型

M28V1

胃癌新規癌抑制遺伝子の同定

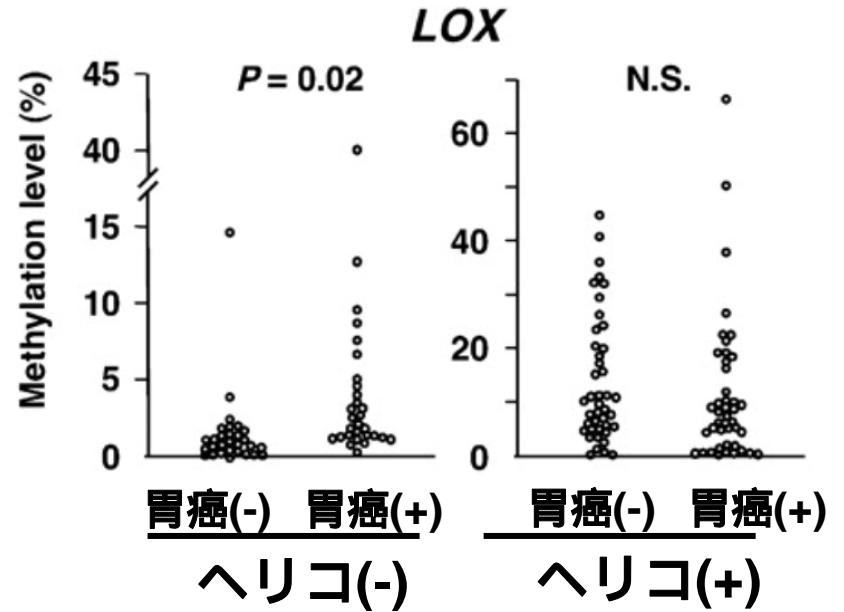
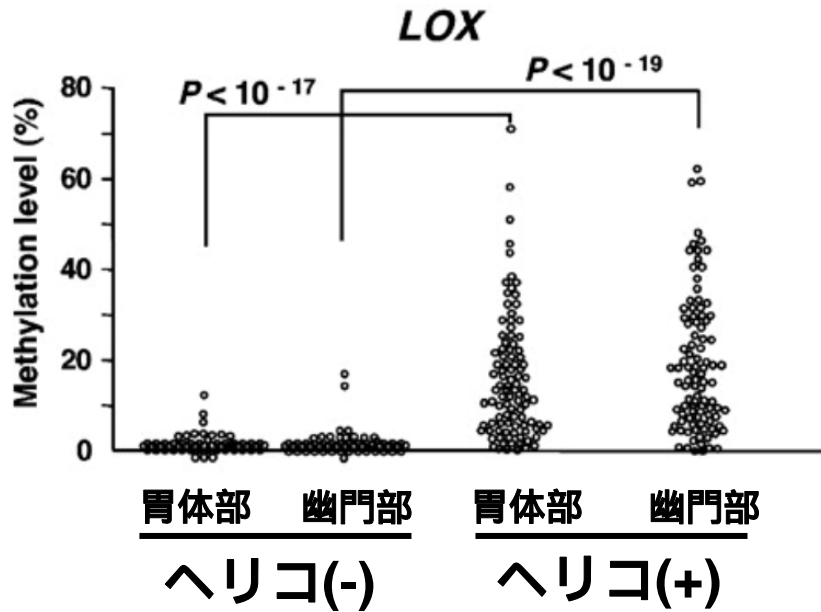
ヌードマウス皮下注



[Kaneda et al. Cancer Res 2004]

M28sLOX1

正常胃粘膜での異常メチル化



ヘリコバクター感染している胃
粘膜ではメチル化している。
ヘリコ感染 メチル化 癌化？

ヘリコバクター感染していなく
ても、胃癌患者の正常胃粘膜は
メチル化されている。

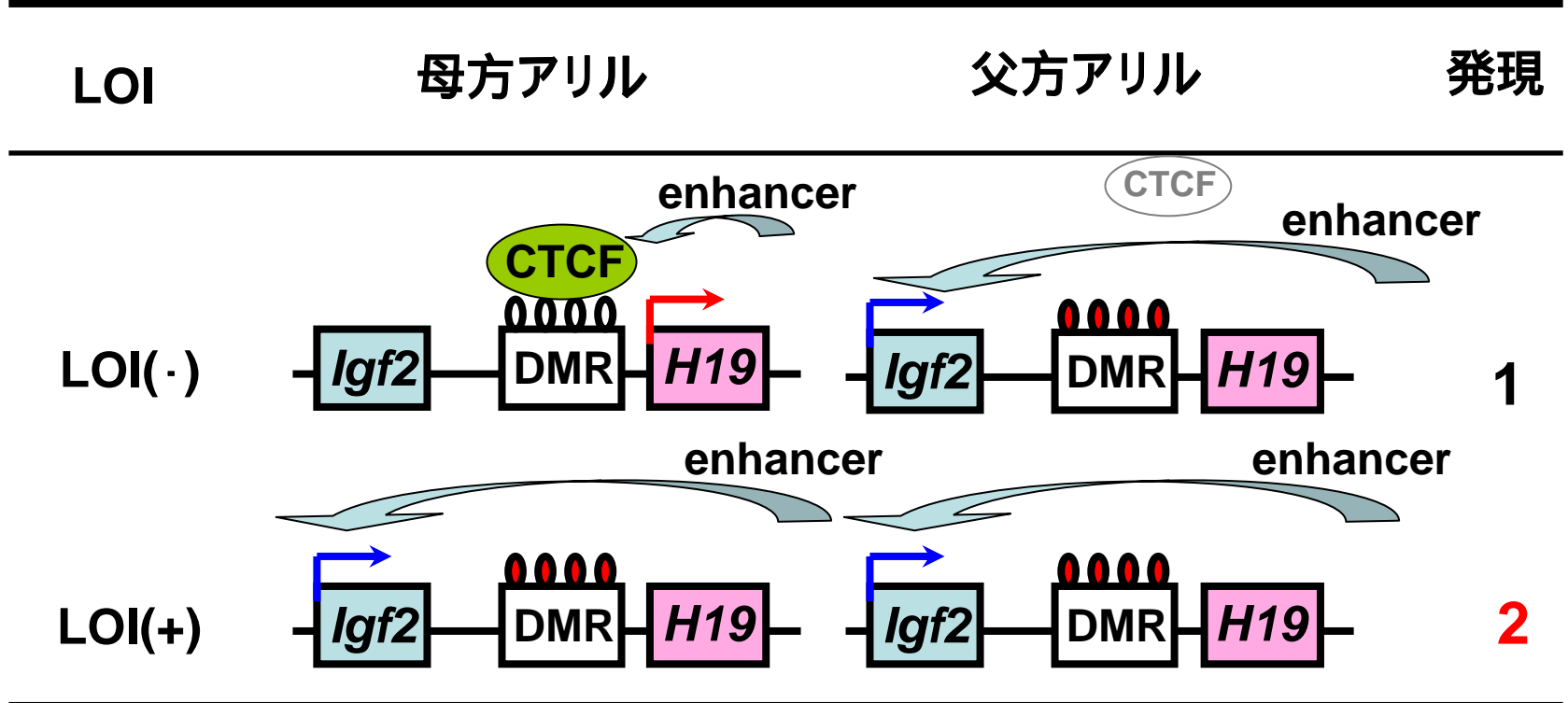
(Maekita et al. Clin Cancer Res 2006)

胃癌 **リスクマーカー** になる可能性がある

IGF2 遺伝子 (Insulin-like growth factor-II)

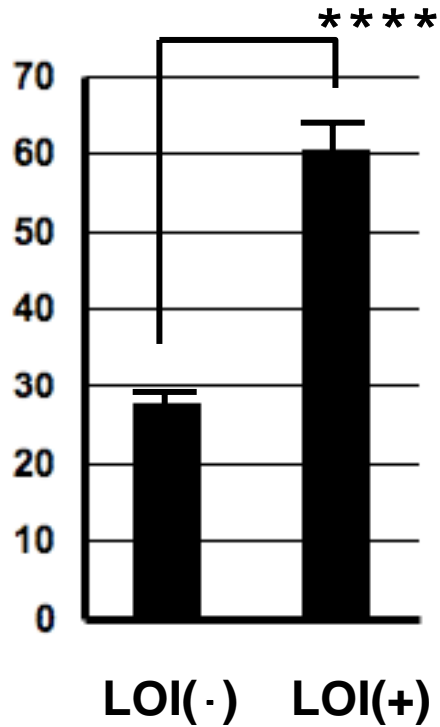
父方アレルが発現し、母方アレルがサイレンシングされているインプリンティング遺伝子。

Loss of imprinting (LOI) of Igf2

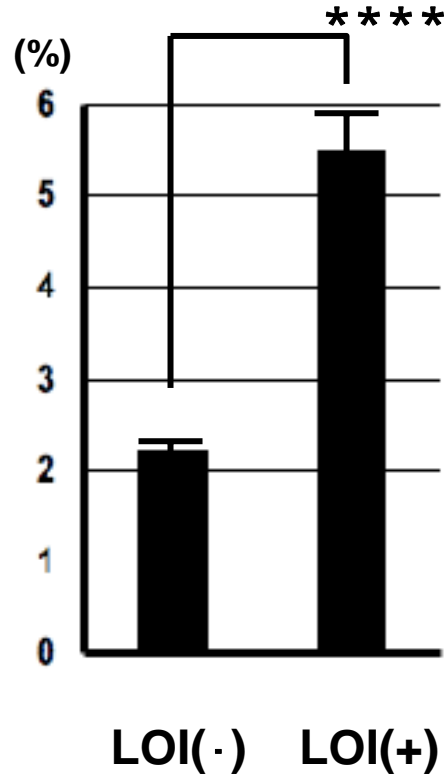


Igf2 LOIによる腸管腫瘍数の増加

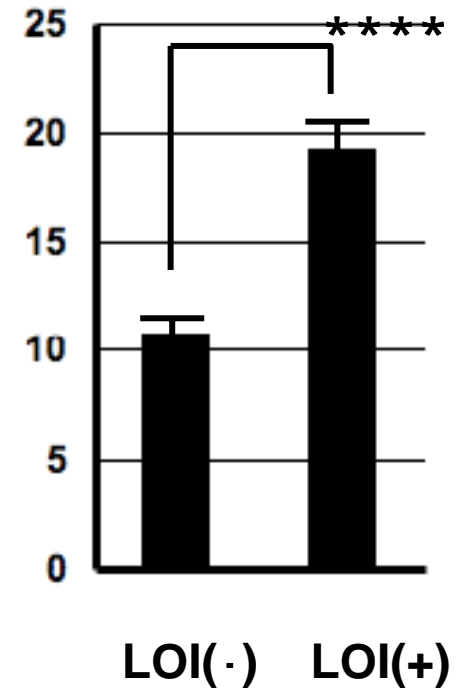
腺腫数



腸管に占める腺腫の 大きさの割合 (%)

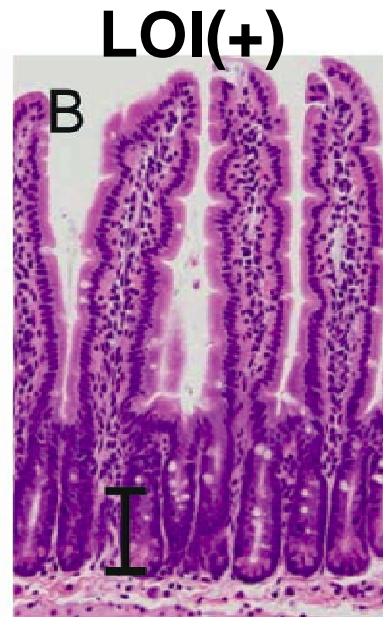
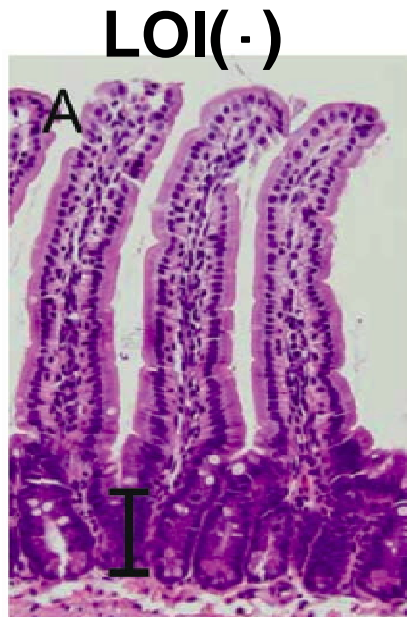


腸管10 cm² あたりの腫瘍数



**** P < 0.00001

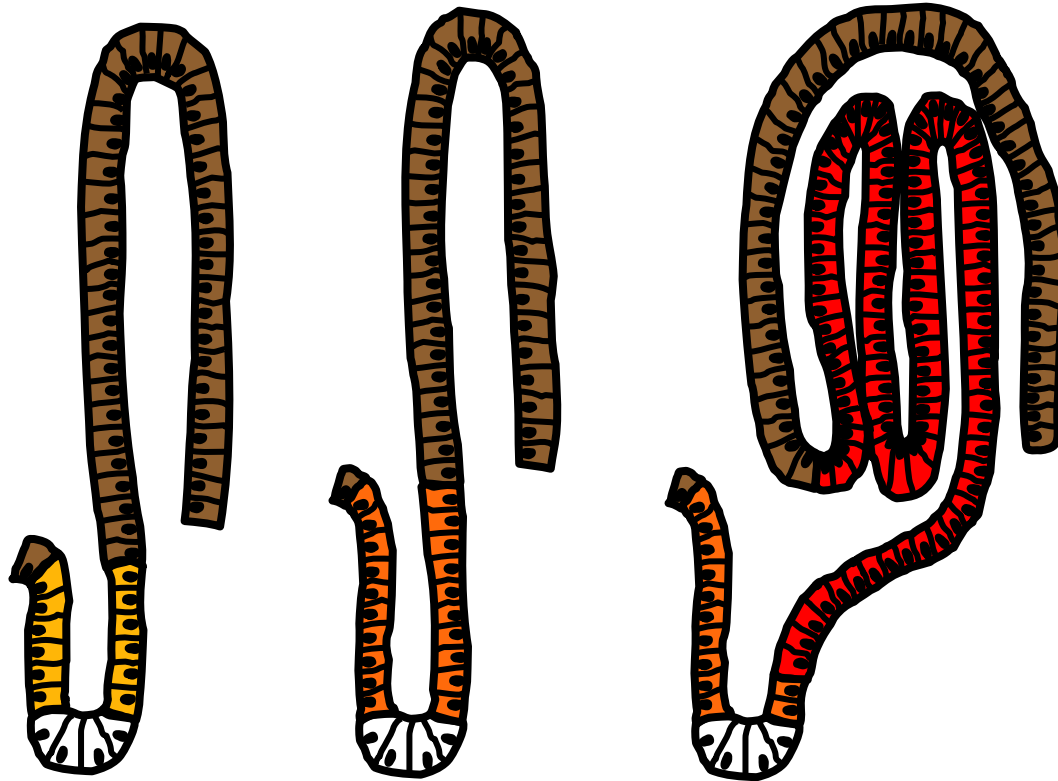
Igf2遺伝子インプリンティング消失 (LOI)とcrypt増大



(HE, x200)
Scale bars, 10 μ m

Genotype	n	Crypt length (μ m)	Fold
LOI(-)	31	13.0 \pm 2.0	1.5 (P < 0.0001)
LOI(+)	33	19.6 \pm 2.0	
LOI(-) Min	10	16.2 \pm 2.6	1.5 (P < 0.001)
LOI(+) Min	11	24.7 \pm 1.9	

LOIにより前駆細胞プールが増大し、より発癌しやすい。



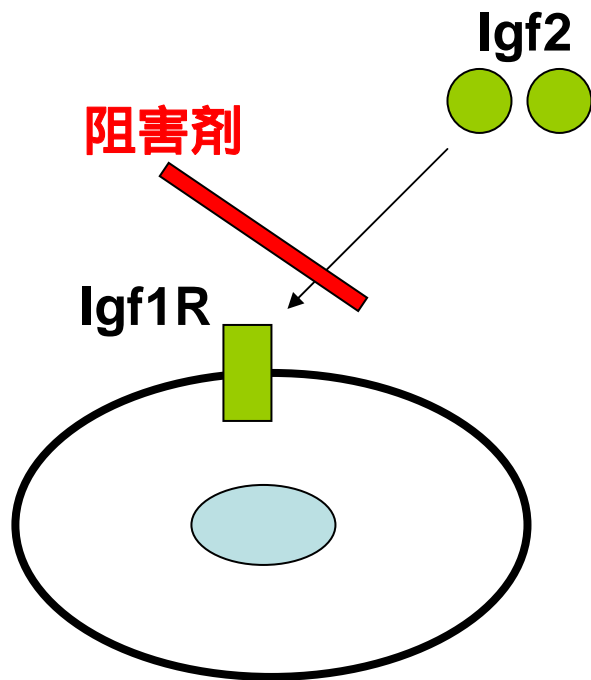
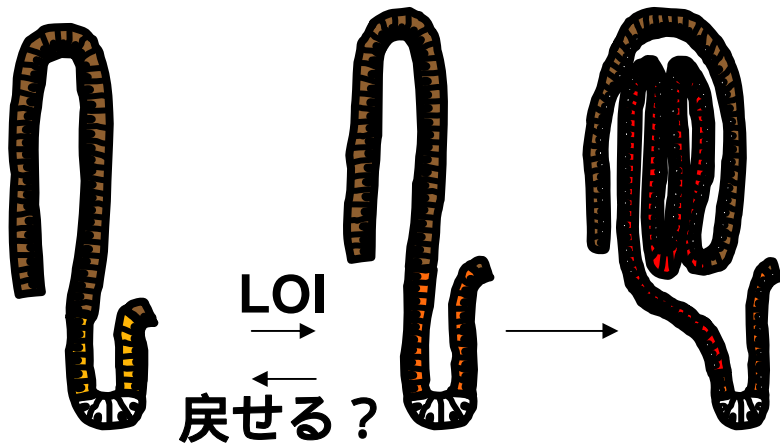
LOI(-)

LOI(+)

LOI(+) with tumor

幹細胞におけるEpigenetic異常が発癌リスクを決定？
癌前駆細胞の異常に対して、癌リスク減少を目指した治療戦略

[Kaneda & Feinberg. Cancer Res 2005]



新たな治療戦略

