

第 61 回日本電気泳動学会 (JES) シンポジウム
第 7 回日本臨床プロテオーム研究会 (JSCP) 2011 連合大会
講演抄録

大腸がん genomics および epigenomics の臨床検査への応用

末広 寛、酒井 幸平、日野田 裕治

山口大学 大学院医学系研究科 臨床検査・腫瘍学分野

我が国における大腸癌の罹患数は約 9 万人/年、死亡数は約 3.7 万/年である。罹患数は年々増加しており、大腸癌に対するスクリーニング検査はますます重要になると考えられている。便潜血検査は侵襲性がなく簡便であるため大腸癌のスクリーニング法として広く用いられているが、便潜血「陽性」が必ずしも大腸癌に特異的とは限らない点が問題となっている。このため、従来とは異なるアプローチによる大腸癌スクリーニング法の開発が必要である。

癌におけるエピジェネティックな異常は、DNA メチル化の異常、ヒストン修飾の異常、ゲノムインプリンティングの異常などが挙げられる。DNA メチル化の異常として、特定の遺伝子プロモーターの CpG アイランドにおける部分的な高メチル化がしばしば認められる。このような高メチル化遺伝子では、mRNA への転写が抑制されることにより遺伝子の不活化が引き起こされることが知られている。大腸腫瘍においては、MGMT、hMLH1、P16 遺伝子等の DNA メチル化異常 (高メチル化) が腫瘍発生における早期イベントとして重要であることが報告されている。

一方で、大腸腫瘍発生に関与する遺伝学的変化として APC, K-ras, BRAF, P53 遺伝子の mutation や high level の microsatellite instability (MSI-H) が知られている。さらに、最近の研究により、遺伝子の高メチル化と遺伝子 mutation の相関関係が明らかとなっている。たとえば、DNA 高メチル化による hMLH1 発現の抑制は、MSI-H や BRAF mutation と正の相関があることが報告されている。

このように大腸癌の発生・進展に関わる分子遺伝学的経路は徐々に解明されており、その知見を基に、便中へ剥脱した腫瘍細胞から遺伝子変異を検出し大腸癌のスクリーニングを行う試みが始まっている。我々も将来のスクリーニング法確立を目指し、大腸癌の発生・進展に関わる遺伝子変化を現在解析中である。本シンポジウムでは、大腸癌の遺伝子変化について、我々の研究結果および文献的考察を加えて報告する予定である。