

論 文 内 容 要 旨

題目 Methylation and expression profiles of MGMT gene in thymic epithelial tumors

(胸腺上皮性腫瘍におけるMGMT遺伝子のメチル化と蛋白発現異常)

著者 Mohamed Mokhtar, Kazuya Kondo, Toshiaki Namura, Abdellah H. K. Ali, Yui Fujita, Chikako Takai, Hiromitsu Takizawa, Yasushi Nakagawa, Hiroaki Toba, Koichiro Kajiura, Mitsuteru Yoshida, Gyoikei Kawakami, Shoji Sakiyama, Akira Tangoku

平成26年2月発行 Lung Cancer 第83巻第2号 279ページから287ページに発表済

内容要旨

背景

胸腺上皮性腫瘍(胸腺腫26例、胸腺癌6例)におけるDAP-K, p-16, MGMT, HPP1遺伝子のDNAメチル化を検討し、胸腺腫に比べ、胸腺癌で有意に頻度が高い(29% vs 86%)ことを報告してきた(Lung Cancer 64 155-159, 2009)。特にDNA修復遺伝子であるO⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT)は、胸腺腫に比べ、胸腺癌で有意に頻度が高く(23% vs 83%)、胸腺癌の生物学的特性に關与している可能性があり、症例を増やすとともに、蛋白発現に關しても検討した。

患者・方法

対象は2006年に徳島大学病院にて治療を受けた胸腺上皮性腫瘍の患者66例である(胸腺腫と胸腺癌を合併した1例を含む)。性別M:F=25:41, 年齢58.6±14.6歳, WHO組織型は, A型4例, AB型12例, B1型13例, B2型7例, B3型8例, 胸腺癌23例であった。正岡臨床病期は, I期20例, II期13例, III期15例, IVa期4例, IVb期15例であった。ホルマリン固定パラフィン(F-P)包埋切片からDNAを抽出し, bisulfite処理後, nested PCR-methylation Specific PCRを施行して, DNAメチル化の有無を検索した。蛋白発現は, F-P包埋切片にて, 抗MGMT抗体(mouse monoclonal, 希釈4000倍)を使用し, Catalyzed Signal Amplification System II法で免疫組織化学染色を施行した。

結果

MGMT蛋白発現低下した症例の72%(21/29)にMGMT遺伝子のメチル化を認め, 蛋

様式(8)

白発現の正常な症例の 26% (9/35) にメチル化を認めた。MGMT 遺伝子のメチル化と蛋白発現低下は、有意に相関した ($p < 0.0003$)。MGMT 遺伝子のメチル化及び蛋白発現低下は、胸腺腫に比べ、胸腺癌では有意に高頻度であった (メチル化: 17/23, 74% vs 13/44, 29%, 蛋白発現低下: 20/23, 87% vs 10/44, 23%)。胸腺腫の組織型別には相関を認めなかった。胸腺癌を含めた胸腺上皮背腫瘍では、MGMT 遺伝子のメチル化と蛋白発現低下は、比較的早期の腫瘍 (I 及び II 期) に比べて、進行した腫瘍 (III 及び IV 期) に多く認められた (メチル化: 20/34, 59% vs 10/33, 30%, $p < 0.05$, 蛋白発現低下: 21/34, 61% vs 9/33, 27%; $p < 0.005$.)。メチル化に影響を与えた因子は、胸腺癌 (OR=6.103), 臨床病期 III-IV 期 (OR=3.231) であった。生存曲線では、メチル化を有する症例は、予後の悪い傾向を示した。

結語

MGMT のメチル化は、胸腺癌では高頻度に認める。胸腺癌は胸腺腫と比較して難治性の癌である。DNA 修復遺伝子 MGMT の異常による癌関連遺伝子の mutation が増加し、より悪性度を増すことが考えられる。また、MGMT の異常によりアルキル化剤などの抗癌剤の腫瘍効果が高くなる可能性があり、アルキル化剤を含めた抗癌剤のレジメを臨床的に検討する必要がある。

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙医第 1748 号	氏名	Mohamed Mokhtar Ali
審査委員	主査 島田光生 副査 高濱洋介 副査 西岡安彦		

題目 Methylation and expression profiles of MGMT gene in thymic epithelial tumors
 (胸腺上皮性腫瘍における MGMT 遺伝子のメチル化と蛋白発現異常)

著者 Mohamed Mokhtar, Kazuya Kondo, Toshiaki Namura, Abdellah H. K. Ali, Yui Fujita, Chikako Takai, Hiromitsu Takizawa, Yasushi Nakagawa, Hiroaki Toba, Koichiro Kajiura, Mitsuteru Yoshida, Gyokei Kawakami, Shoji Sakiyama, Akira Tangoku

平成 26 年 2 月発行 Lung Cancer 第 83 巻第 2 号 279 ページから 287 ページに発表済
 (指導教授 丹黒 章)

要旨 申請者らは、胸腺上皮性腫瘍における DAP-K, p16, MGMT, HPP1 遺伝子の DNA メチル化を検討し、胸腺腫に比べ胸腺癌で有意に頻度が高いこと、特に DNA 修復遺伝子である O⁶-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) が胸腺癌で有意に頻度が高く胸腺癌の生物学的特性に関与していることを報告してきた。

今回、申請者らは、胸腺上皮性腫瘍の患者 66 例 (胸腺腫と胸腺癌を合併した 1 例を含む) を用い MGMT 遺伝子のメチル化と蛋白発現の特徴を検討した。腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋切片から DNA を抽出し、bisulfite 処理後、nested methylation specific PCR を施行して、DNA メチル化の有無を検索した。蛋白

発現は抗 MGMT 抗体を使用し免疫組織化学染色を施行した。
得られた結果は以下のごとくである。

- (1) MGMT 蛋白が発現低下した症例の 72%(21/29)に MGMT 遺伝子のメチル化を認め、蛋白発現の正常な症例の 26%(9/35)にメチル化を認めた。MGMT 遺伝子のメチル化と蛋白発現低下は有意に相関した。
- (2) MGMT 遺伝子のメチル化及び蛋白発現低下は、胸腺腫に比べ胸腺癌では有意に高頻度であった(メチル化は 74% vs. 29%、蛋白発現低下は 87% vs. 23%)。一方、胸腺腫の組織型別には相関を認めなかった。
- (3) 胸腺癌を含めた胸腺上皮性腫瘍では、MGMT 遺伝子のメチル化と蛋白発現低下は、進行した腫瘍(III 及び IV 期)では早期の腫瘍(I 及び II 期)に比べ有意に多く認めた(メチル化は 59% vs. 30%、蛋白発現低下は 61% vs. 27%)。
- (4) 多変量解析の結果、メチル化に影響を与えた因子は、胸腺癌(オッズ比=6.103)と臨床病期 III-IV 期(オッズ比=3.231)であった。

以上の結果から DNA 修復遺伝子 MGMT の異常により癌関連遺伝子の変異が増加し、胸腺癌がより悪性度を増すことが考えられた。本研究の結果は胸腺癌の進展機序解明に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判断した。