

論文の要約

報告番号	乙 医 第 1748 号	氏 名	Mohamed Mokhtar Ali
学位論文題目	Methylation and expression profiles of MGMT gene in thymic epithelial tumors		
論文の要約			
<p>背景</p> <p>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 86%）、胸腺癌の生物学的特性に関与している可能性があり、症例を増やすとともに、蛋白発現に関しても検討した。</p> <p>患者・方法</p> <p>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例あり）。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、nestedPCR-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。</p> <p>結果</p> <p>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、蛋白発現の正常な症例の26%（9/35）にメチル化を認め、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。胸腺癌の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。</p> <p>結語</p> <p>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。</p>			