

様式 (7)

報告番号	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 20px; height: 20px; display: inline-block; text-align: center; vertical-align: middle;">甲 保</div> 第 55 号 乙 保
論文内容要旨	
氏 名	副島 志帆
題 目	GAD1 expression and its methylation as indicators of malignant behavior in thymic epithelial tumors (胸腺上皮性腫瘍における悪性度指標としてのGAD1の発現とメチル化の関係)
<p>【背景】 胸腺上皮腫瘍 (TET) には、胸腺腫と胸腺癌 (TC) が含まれます。 TC は胸腺腫よりも悪性度が高く、予後は不良です。</p> <p>本研究では、胸腺癌と胸腺腫(B3)の切除材料から抽出した DNA を用いて 47 万の CpG site の異常 DNA メチル化を網羅的に検索し、胸腺癌で DNA メチル化頻度が高い遺伝子を pick up し、その中で今回 GAD1 (glutamic acid decarboxylase 1) に着目しました。グルタミン酸デカルボキシラーゼ 1 (GAD1) 遺伝子が、胸腺腫と比較し、TC で有意にメチル化頻度が高い CpG アイランドを持つ遺伝子として同定されました。特に 4 番目に有意差がありました。</p> <p>GAD1 は、L-グルタミン酸からの γ-アミノ酪酸の生成を触媒します。 GAD1 は脳に豊富にありますが、胸腺を含む他の組織ではまれです。</p> <p>【目的】 GAD1 の DNA メチル化と mRNA、タンパク発現が胸腺上皮性腫瘍における悪性度と関連するかについて検討を行いました。</p> <p>【方法】 1990 年から 2017 年の間に徳島大学病院で手術または生検を受けた 90 人の患者から合計 73 の胸腺腫と 17 の TC 組織が得られました。凍結材料より DNA、RNA を抽出しました。DNA を用いた DNA メチル化解析はパイロシーケンシングによって調べ、RNA を用いた GAD1 の mRNA 発現は逆転写&RT-PCR によって解析し、タンパク発現はホルマリン固定パラフィン包埋材料を用いて免疫組織化学染色を行い調べました。</p> <p>【結果】 GAD1 の DNA メチル化頻度は、正常な胸腺と比較して胸腺癌で有意に高く (P=0.003)、胸腺腫と比較しても胸腺癌で有意に高く (P<0.0001)、GAD1 メチル化は、TC と胸腺腫を区別するための高い感度と特異性を示しました (AUC=0.9758)。</p> <p>GAD1 の mRNA およびタンパク質の発現レベルは、胸腺腫よりも TC 組織で有意に高くなりました (P=0.0004)。免疫染色では悪性度が高くなるにつれて陽性のものが多くなりました。GAD1 の DNA 高メチル化と mRNA およびタンパク質の発現が高い TET の患者は、低発現の患者よりも無再発生存率が有意に短くなりました。</p> <p>【考察】 胸腺腫と比較して TC 組織では有意に多くの epigenetic な変化が観察され、これは患者の臨床的特徴と予後に寄与する可能性があります。</p>	