

〈7〉 DNA修復遺伝子のメチル化による子宮体癌発生機構の解明

毎田 佳子

金沢大学大学院医学系研究科産科婦人科学

1) 子宮内膜癌組織におけるhMLH1プロモーター領域のメチル化解析

解析を行った56例の子宮内膜癌組織において、Methylation specific PCR (MSP) と、Bisulfite sequece法を用いてメチル化を確認した。メチル化された症例はMSPでは37.5%、Bisulfite sequeceでは全メチル化が29%、部分的メチル化が25%であった。

2) hMLH1メチル化に伴う蛋白発現の低下

免疫組織染色を用いた解析により、メチル化を受けた子宮内膜癌症例では、hMLH1の発現は有意に低下していた。

3) 正常子宮内膜におけるメチル化解析

子宮内膜癌症例において、近接する正常内膜部分におけるメチル化は30%に認められたが、子宮筋腫等の良性疾患における正常子宮内膜では3%にメチル化を認めたのみであった。

4) 癌および正常内膜における遺伝子不安定性

これまでも癌組織における遺伝子の不安定性がMicrosatellite instability (MSI) として数多く報告されてきたが、我々の解析ではhMLH1のメチル化がMSIと深く関与し、癌組織のみならず近接した正常内膜でもMSIを認め、発癌過程においてDNA修復遺伝子のメチル化と遺伝子不安定性が初期の変化であることを確認した。

5) PTEN mutationとの関連

癌抑制遺伝子PTENは、子宮内膜癌の早期に変異を受けることが報告されている。同様に発癌の早期に関与するhMLH1のメチル化との関連を調べた結果、PTEN mutationは子宮内膜癌の約40%に認められ、特にPTEN frameshift mutationはhMLH1のメチル化との有意な相関が認められた。

6) Microdissection (Laser capture microdisseciton : LCM)

癌病変と正常組織、前癌病変などを顕微鏡下に厳密に区別することを目的として、LCMを用いたメチル化解析を進めている。

参考文献

1. Taro Kanaya, Yoshiko Maida, et al. Frequent hypermethylation of MLH1 promoter in normal endometrium of patients with endometrial cancers. *Oncogene*, 22 : 2352~2360, 2003.