

学 位 論 文 要 約

Expression of methylation modulated tumor-related genes in endoscopically resected early esophageal squamous neoplasia

(内視鏡的切除された早期食道扁平上皮性腫瘍におけるメチル化により調節される癌関連遺伝子の発現)

(著者：細田康平、八島一夫、田本明弘、山本宗平、川田壮一郎、池淵雄一郎、松本和也、
河口剛一郎、原田賢一、村脇義和、磯本一)

平成29年 Oncology Letters 掲載予定

食道扁平上皮癌は進行した状況で診断されることが多く予後不良である。近年、内視鏡診療の進歩により、早期発見され内視鏡的切除術が行われることが増えている。食道扁平上皮癌における癌関連遺伝子の異常としてFhit、E-cadherin、Mlh1/Msh2などのプロモーター領域のメチル化の関与が報告されており、最近では危険因子である喫煙・飲酒とDNAメチル化との関連が明らかになってきている。しかし、内視鏡的切除した早期食道扁平上皮癌において、メチル化と臨床病理学的背景との関係はほとんど報告されていない。本研究では内視鏡的切除した早期食道扁平上皮性腫瘍におけるメチル化により調節される癌関連蛋白の発現異常を調べることを目的とした。

方 法

内視鏡的切除した食道病変112症例141病変(低異型度上皮内腫瘍19例、高異型度上皮内腫瘍/上皮内癌70例、浸潤癌52例)を対象とした。これらの病変についてメチル化により減弱・消失する癌関連蛋白(Fhit、E-cadherin、Mlh1/Msh2、COX-2)とp53蛋白発現を免疫組織化学染色で検討し、患者・臨床病理学的背景(喫煙・飲酒状況、Brinkman index、腫瘍径、部位、肉眼型、深達度)と比較検討した。

結 果

Fhit、E-cadherin、Mlh1/Msh2、COX-2 蛋白発現の減弱・消失の頻度は、それぞれ低異型度上皮内腫瘍で26.3%(5/19)、5.3%(1/19)、0%(0/19)、63.2%(12/19)、高異型度上皮内腫瘍/上皮内癌で61.4%(43/70)、18.6%(13/70)、7.1%(5/70)、65.7%(46/70)、浸潤癌で78.8%(41/52)、50.0%(26/52)、11.5%(6/52)、59.6%(31/52)であり、FhitとE-cadherinは浸

潤癌で有意に異常頻度が高くなっていた ($p < 0.001$)。これらの癌関連蛋白の相互および臨床病理学的背景との関係は認めなかった。Fhit、E-cadherin、Mlh1/Msh2、COX-2蛋白減弱・消失の平均蓄積数は、低異型度上皮内腫瘍で 1.12 ± 0.61 、高異型度上皮内腫瘍/上皮内癌で 1.66 ± 0.93 、浸潤癌で 2.09 ± 0.96 であり、進行に伴って有意に増加していた ($p < 0.05$)。p53蛋白の過剰発現は低異型度上皮内腫瘍で 42.1% (8/19)、高異型度上皮内腫瘍/上皮内癌で 57.1% (40/70)、浸潤癌で 55.7% (29/52) を認め、低異型度上皮内腫瘍から異常頻度が高く、深達度との関連はみられなかった。また、今回検討した他の癌関連蛋白発現異常との関連も認めなかったが、頭頸部癌合併例においては有意に異常頻度が高かった ($p = 0.031$)。

考 察

食道扁平上皮癌において CpG アイランドの高メチル化が報告されているが、その多くは外科切除標本を対象としており、早期食道扁平上皮性腫瘍を用いた報告は少ない。本研究では内視鏡的切除した早期食道扁平上皮性腫瘍におけるメチル化により調節される癌関連蛋白 (Fhit、E-cadherin、Mlh1/Msh2、COX-2) の発現を検討した。Fhit と E-cadherin 発現異常は、著者らの以前の報告と同様に深達度との関連を認めた。さらに、これら癌関連蛋白発現異常の蓄積は深達度との関係を認め、発癌のみでなく早期進展にも関与すると考えられた。Mlh1/Msh2 は外科的切除された食道扁平上皮癌のリンパ節転移、広範な浸潤、低分化な症例で発現消失が報告されている。今回の検討では頻度は低いが Mlh1/Msh2 蛋白発現消失を認め、一部の食道扁平上皮癌の発生、早期進展には関与していると思われる。COX-2 は食道扁平上皮癌の cell line でプロモーター領域のメチル化が報告されているが、本検討では COX-2 蛋白発現低下と深達度との関連はみられなかった。喫煙は食道扁平上皮癌で Fhit、COX-2、頭頸部癌で E-cadherin のプロモーター領域のメチル化を生じさせる。また、アルコール摂取は Fhit、Mlh1 での報告がある。p53 蛋白発現は低異型度上皮内腫瘍から高頻度に認め、従来の報告と同様に、p53 遺伝子異常は食道扁平上皮癌の早期の段階で確認できた。喫煙と飲酒が p53 遺伝子異常を生じさせるとされており、頭頸部癌と食道扁平上皮癌は発生には両者が関与している。今回の検討では、p53 蛋白過剰発現の頻度は頭頸部癌合併例において有意に高値であった。

結 論

メチル化により調節される癌関連遺伝子の発現低下は、食道扁平上皮癌の発生のみならず、これらの発現異常の蓄積により早期腫瘍進展にも関与していた。癌関連遺伝子のメチル化とその様式の理解を深めることにより食道癌の発生、治療、化学予防の経路について

新たな見解が得られる可能性がある。