

## 論文の要約

報告番号	① 乙	医 第1258号	氏名	Chengzhan Zhu
学位論文題目	Hypomethylation of Long Interspersed Nuclear Element-1 (LINE-1) is Associated with Poor Prognosis via Activation of c-MET in Hepatocellular Carcinoma.			
論文の要約				
<p>肝細胞癌は罹患率5位、死亡率2位の予後不良な癌腫で、その罹患率も上昇している。これまでHCC予後予測に関する分子生物学的バイオマーカーが探索されているが、治療効果及び再発予測する有用なバイオマーカーは確立されていない。</p> <p>遺伝子発現にはDNA塩基配列の変化によるもの（ジェネティクス）と変化を伴わない遺伝子発現制御（エピジェネティクス）があり、エピジェネティック遺伝子発現は主にDNAメチレーションやヒストンの化学的修飾により制御されている。これまでに各癌腫におけるエピジェネティック変化と発癌・癌進展の関連が報告されているが、特にDNAメチル化異常の中でもlong interspersed element 1 (LINE-1) はヒトゲノムに最も豊富にあるレトロトランスポゾンで、ヒトゲノムの約17%を占めており、グローバルDNAメチル化のsurrogate markerとして注目され、また低メチル化に伴うLINE-1活性化が発癌や癌進展に関与することも報告されている。しかし、肝細胞癌におけるLINE-1メチル化状態の生物学的意義は解明されていない。</p> <p>本研究では、肝切除術を施行した肝細胞癌75例を対象として、切除標本を用い、LINE-1プロモーター領域におけるCpG部位のメチル化レベルは定量的パイロシーケンスにより測定し、臨床病理学的因子についてLINE-1低メチル化・高メチル化グループ2群間で比較した。さらに、LINE-1低メチル化の癌進展への関与について、肝細胞増殖因子（HGF）受容体で癌細胞の増殖・遊走などに関与するc-METに着目し、LINE-1 inserted c-Met (LI-MET) 遺伝子発現をRT-PCRにより測定し、LINE-1メチル化との関連を解析した。</p> <p>得られた結果は以下の如くである。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 癌部LINE-1メチル化は非癌部組織と比較して有意に低メチル化状態であった（48.3±12.2% VS 68.2±2.0%）。癌部LINE-1低メチル化群は、性別以外の臨床病理学的因子とは相関を認めなかった。</li> <li>2) 癌部LINE-1低メチル化群は予後不良で、多変量解析でLINE-1低メチル化は腫瘍径（&gt;3.5cm）、stage（III/IV）、肝内転移、血清AFP値（&gt;20ng/ml）とともに全生存率における独立予後不良因子として同定された。また癌部LINE-1低メチル化群は無再発生存率も有意に不良で、多変量解析で肝静脈浸潤、肝予備能（ICG&gt;15%）とともに独立無再発予後不良因子であった。</li> <li>3) RT-PCRによるLI-MET遺伝子発現は非癌部と比較して癌部で有意に高く、LINE-1メチル化レベルはLI-MET遺伝子発現と逆相関していた。さらに、癌部LINE-1低メチル化群のc-METタンパク発現（免疫染色）は癌部高メチル化群と比較して高発現であった。</li> </ol> <p>これらの結果からLINE-1低メチル化状態は肝細胞癌の癌部で非癌部より高頻度に確認されるときともに、癌部LINE-1の低メチル化が肝細胞癌切除後の独立予後不良因子であることが明らかとなった。さらにその機序としてc-Met発現を制御している関与が示唆された。</p>				