

が同定された。興味深いことに、ATL 患者末梢血における本受容体リガンド蛋白濃度を測定したところ、ATL 患者の多くで血中レベルが亢進していることが確認された。同受容体を血液細胞株に強制発現させた場合にも、同リガンド依存性の DNA 合成が確認された。

これらの知見は ATL の病期進展機構に新たな視野を開くものであり、適切にデザインされたゲノミクス解析が有用である事を示唆するといえる。

大腸癌における DNA 異常メチル化のゲノムワイドスクリーニング

地域医療学系専攻 4 年 鯉沼 広治

(目的) 通常大腸癌とは異なる臨床学的、分子生物学的背景を有する「メチル化陽性大腸癌」の発癌メカニズムを探るため、それに関与するメチル化遺伝子の同定を目的とした。

(方法) メチル化遺伝子数が極端に異なると予想される hMLH1メチル化陽性大腸癌と同陰性大腸癌の癌組織を対象として MCA-RDA 法を行い、その 2 群間でメチル化レベルの異なる DNA 断片のスクリーニングを行った。得られたゲノム断片が遺伝子の 5'側 CpG island に相同性を持つ場合、その遺伝子のメチル化状態を多数の癌および正常粘膜において検証した (COBRA 法)。癌抑制遺伝子の候補に関してはメチル化と遺伝子発現との関連を Real-time RT-PCR にて検討した。

(結果) DNA 断片を 288 個クローニングし、5' CpG を含む 70 遺伝子を同定した。うち 41 遺伝子についてメチル化プロファイルを作成したところ、28 遺伝子は異常メチル化遺伝子と考えられた。hMLH1メチル化陽性癌サンプルは、他のほとんどの遺伝子にもメチル化を認める特殊な大腸癌群であった。28 遺伝子は 3 つのグループに分けることができた。①メチル化状態が hMLH1 に相同性の高いグループ、②多くの癌でメチル化を認めるが正常粘膜には認めないグループ、③癌および正常粘膜にもメチル化を認めるグループである。癌抑制遺伝子の候補と考

えられた BMP3 は多くの癌でメチル化を認め、正常粘膜には認めなかった。癌における BMP3 発現量は、正常粘膜に比べ有意に低下していたが ($p=0.02$)、メチル化の有無により発現量に差を認めなかった。

(考察) 癌組織を用いた MCA-RDA 法により、28 個の癌特異的メチル化クローンが同定できた。これは細胞株を用いた実験報告に比べ非常に好成績であり、癌組織を実験材料に用いた解析を積極的に行うべきだと考えられた。TGF-beta superfamily に属する BMP3 において、異常メチル化と発現量低下との相関が認められなかった理由として、BMP3 を不活化する他の要因 (LOH や点突然変異) が関与している可能性と、COBRA 法で検証した CpG site が発現調節に直接的に関与する部位ではない可能性が考えられた。メチル化プロファイルから得られた 3 つの遺伝子グループでは、①は hMLH1 と協調してあるいは同時期に発癌に関与している可能性、②は癌特異的メチル化遺伝子群、③グループは発癌に至る前からメチル化が存在したと考えられた。特に MIG2 は、hMLH1メチル化患者の癌と正常粘膜特異的にメチル化を認め、メチル化関連大腸癌危険群の早期診断マーカーとなる可能性がある。

(結論) 大腸癌新鮮凍結組織を用いたメチル化遺伝子のスクリーニングにより、癌特異的メチル化を認める多数の遺伝子が同定された。メチル化関連大腸癌の発癌過程でこれらのメチル化遺伝子がどのように関与しているかについては、今後の重要な検討課題であると考えられる。

ガラニン様ペプチドによる NPY ニューロン刺激と脂肪嗜好性における役割

地域医療学系専攻 4 年 倉持 素樹

Galanin-like peptide (GALP) は、摂食亢進因子である galanin とアミノ酸配列の一部を共有するペプチドとして発見された。GALP をラットの脳室内へ投与すると強い摂食亢進作用を示すが、その作用発現機序や生理的な意義はわかっていない。本研究では、GALP による摂