

平成 31 年 4 月 15 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 29 年度

受付番号 795

氏 名

原田 和人

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地 (派遣先国名) 用務地: ヒューストン (国名: アメリカ)

2. 研究課題名 (和文) ※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。

食道腺癌の個別化治療を目指した DNA メチル化レベルの網羅的解析

3. 派遣期間: 平成 29 年 4 月 1 日 ~ 平成 31 年 3 月 27 日

4. 受入機関名及び部局名

Departments of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas MD Anderson
Cancer Center.

5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意

書式任意 (A4 判相当 3 ページ以上、英語で記入也可)

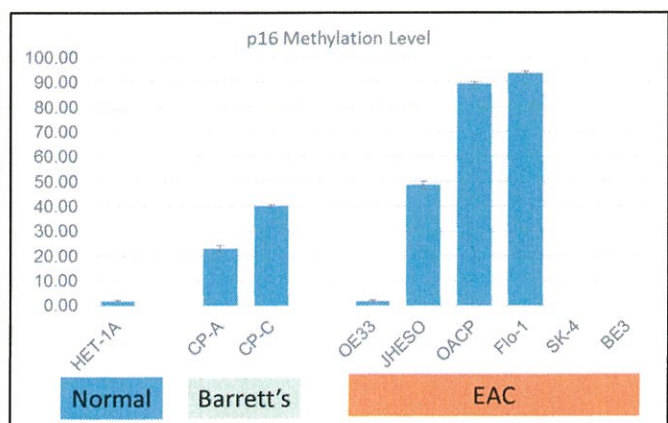
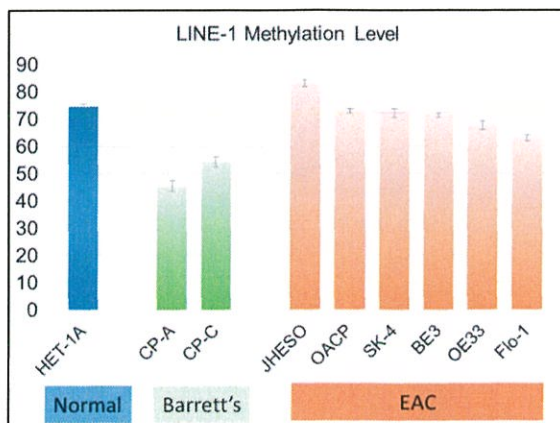
(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注) 「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

食道細胞株のメチル化レベル

食道腺癌細胞株のメチル化レベルの測定を行った。ゲノムワイドのメチル化レベルの指標である LINE-1 メチル化レベルの測定を行った。Barrett 食道細胞株の LINE-1 メチル化レベルは正常粘膜細胞株と比較して低下している事を明らかにしている。食道癌細胞株の LINE-1 メチル化レベルは正常粘膜細胞株と比較して有意差は認められなかった。

P16 は Barrett 食道から癌化に重要な役割を果たすと報告されている。p16 の発現がプロモーターのメチル化レベルにより抑制されていることが報告されている。正常粘膜細胞株から Barrett 食道細胞株、食道腺癌細胞株にかけて徐々にメチル化レベルが増加していることが分かった。

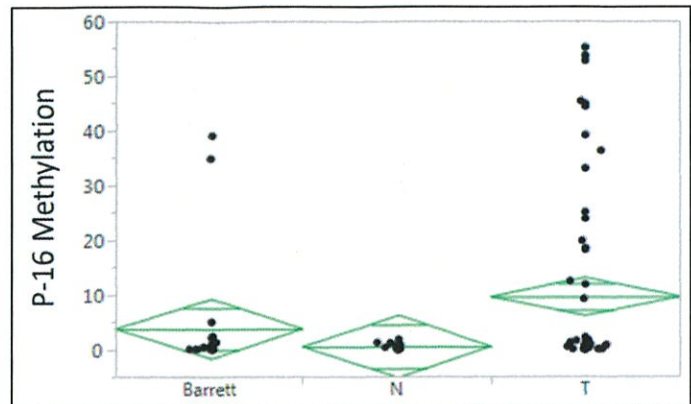


生検組織から DNA 抽出

治療前の上部消化管内視鏡下に採取された凍結サンプルが保存してある。凍結サンプルから組織切片を作成し、組織学的に60%以上癌組織を含んでいるサンプルから DNA の抽出を行った。DNA と RNA の抽出は AllPrep DNA/RNA Mini Kit を用いて行った。

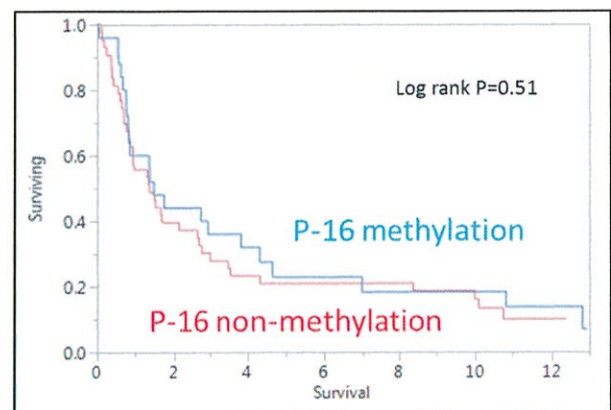
P16 プロモーターのメチル化レベルの測定

Bisulfite-Pyrosequencing 法により p16 のプロモーターメチル化レベルを測定した。正常粘膜組織では p16 プロモーターのメチル化は認められなかった。Barrett 食道では 2 例にのみプロモーターのメチル化を認めたが、症例数が少なく、発癌との関係性を検証することができなかった。食道腺癌症例においては、15 症例でメチル化を認めた。



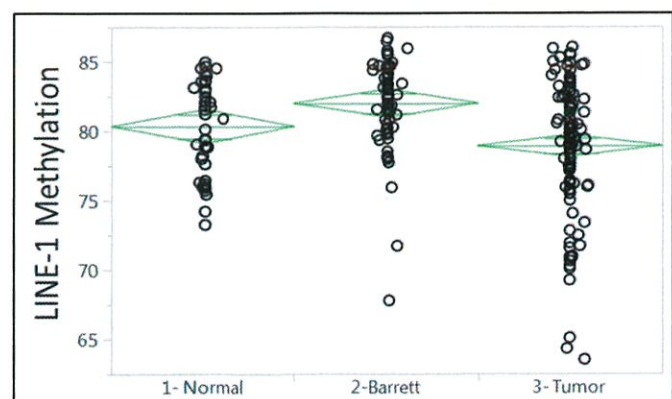
P16 プロモーターのメチル化と予後

食道腺癌における p16 のメチル化レベルと予後についての検討を行った。メチル化症例と非メチル化症例の予後に差は認めなかった。



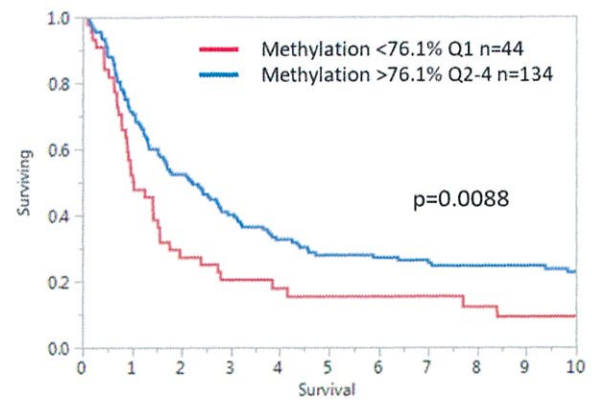
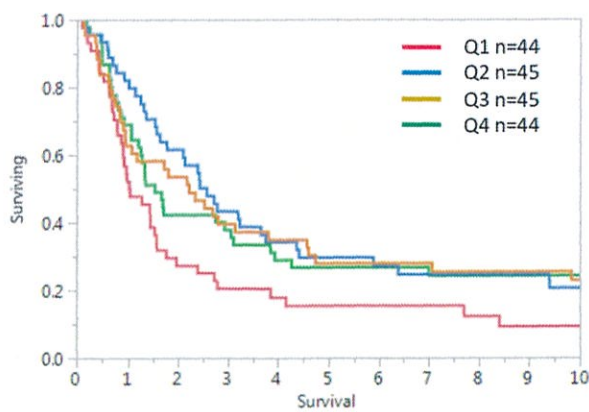
LINE-1 メチル化レベルの測定

Bisulfite-Pyrosequencing 法により LINE-1 メチル化レベルを測定した。正常組織と癌部を比較すると優位に癌部で LINE-1 のメチル化レベルが低下していた。Barrett 食道と正常部の LINE-1 メチル化レベルを比較すると、予想と反して Barrett 食道の LINE-1 のメチル化レベルが有意に高かった。



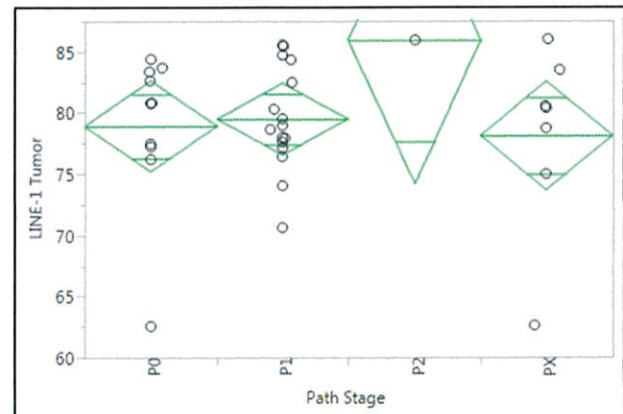
LINE-1 メチル化レベルと予後

食道腺癌における LINE-1 メチル化レベルと予後についての検討を行った。LINE-1 低メチル化症例は高メチル化症例と比較して有意に予後が不良であった。



LINE-1 メチル化レベルと治療感受性

食道腺癌における LINE-1 メチル化レベルと術前治療に対する組織学奏効率について検討した。予後についての検討を行った。治療奏効率と LINE-1 のメチル化レベルとの関係を認めなかった。



Barrett 食道の異形成と LINE-1 メチル化レベルの検討

Barrett 食道症例の異型性と LINE-1 メチル化レベルについて検討したが、LINE-1 のメチル化レベルとの関係は認めなかった。

