The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Hypermethylation of the Human Glutathione S-Transferase-π Gene (GSTP1) CpG Island Is Present in a Subset of Proliferative Inflammatory Atrophy Lesions but Not in Normal or Hyperplastic Epithelium of the Prostate A Detailed Study Using Laser-Capture Microd
Author(s)	中山, 雅志
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45258
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【102】

氏　　名	中山雅志（なかやま まさし）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　18530　号
学位授与年月日	平成16年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科臓器制御医学専攻
学位論文名	Hypermethylation of the Human Glutathione S-Transferase-π Gene (*GSTP1*) CpG Island Is Present in a Subset of Proliferative Inflammatory Atrophy Lesions but Not in Normal or Hyperplastic Epithelium of the Prostate *A Detailed Study Using Laser-Capture Microdissection* （ヒトGlutathione S-Transferase-π 遺伝子（*GSTP1*）のCpG Islandにおけるメチル化は前立腺のProliferative Inflamatory Atrophyの一部に認められたが、正常や過形成上皮には認められなかった。Laser-Capture Microdissectionを用いた詳細な検討）
論文審査委員	（主査） 教　授　奥山　明彦 （副査） 教　授　青笹　克之　　教　授　野口眞三郎

論文内容の要旨

〔目的〕前立腺の限局性萎縮病変と癌との関連は半世紀以上前より提起されていたが、結論を得るに至っていない。近年、この限局性萎縮病変がhyperproliferativeであり、またほとんどの場合周囲に慢性炎症所見を伴うことが指摘され、癌との関係が再注目されている。この限局性萎縮病変はproliferative inflammatory atrophy（PIA）と名付けられた。

Glutathione S-Transferase-π（GSTP1）は炎症や食事などの環境因子により生じる酸化ストレスからDNAのダメージを防ぐ働きをすると考えられている。前立腺癌やその前駆病変であるhigh-grade prostatic intraepithelial neolpasia (high-grade PIN) では、GSTP1遺伝子プロモーター領域のCpG islandのhypermethylationにより、GSTP1の発現が抑制されていることが示されている。諸家の報告によるとhigh-grade PINの約70%、前立腺癌の90%以上にGSTP1遺伝子のhypermethylationが認められる。

PIA病変はGSTP1、glutathion S-transferase-α（GSTA1）、およびcyclooxygenase-IIを高発現しており、強い酸化ストレスに曝されていると考えられる。しかしながら、すべてのPIA細胞がGSTP1を高発現しているわけではなく、一部のPIA細胞にはGSTP1の発現は認められない。そこで、我々はもしGSTP1のhypermethylationがこれらのGSTP1を発現していないPIA細胞で起こっているならば、hypermethylationの生じたPIA細胞はGSTP1を発現することができず、酸化ストレスにより更なる遺伝子変化を生じ、high-grade PINや前立腺癌に進展すると仮説をたてた。

この仮説を証明するために、PIA細胞におけるGSTP1遺伝子のhypermethylationを詳細に検討した。

〔方法〕臨床的に限局性と考えられ、根治的前立腺全摘術を施行された27例のホルマリン固定パラフィン包埋前立

腺標本より正常上皮（n＝48）、前立腺肥大上皮（n＝22）、PIA（n＝64）、high-grade PIN（n＝32）、前立腺癌（n＝33）の合計200病変をlaser-capture microdissectionを用いて採取した。抽出したDNAをreal time PCRにて定量し、約10 ngのDNAを用いてmethylationの解析を行った。GSTP1遺伝子のCpG islandのhypermethylationはmethylation-specific PCR法により評価した。その際、２種類のプライマーを用いて、CpG islandの２領域のhypermethylationを同定した。

〔結果〕GSTP1遺伝子のCpG islandのhypermethylationは正常上皮や前立腺肥大上皮では認められなかったが、PIAの64病変中４病変（6.3%）に認められた。GSTP1遺伝子のhypermethylationに関して正常上皮、前立腺肥大上皮とPIAの間に統計学的有意差を認めた。High-grade PINの68.8%、前立腺癌の90.9%にhypermethylationが同定され、この結果はlaser-capture microdissectionを用いずに行われた過去の報告とほぼ一教していた。また、２領域のhypermethylationを同定した結果、hypermethylationを認めた病変のうち、より広範囲にmethylationを有する病変の比率はPIA、high-grade PIN、癌の順で増加していた。このことは前立腺癌の発癌過程でGSTP1遺伝子のCpG islandのmethylationの密度も増加していく可能性を示唆していると考えられた。

〔総括〕正常上皮や前立腺肥大上皮と異なり、一部のPIA病変にGSTP1遺伝子のhypermethylationが認められた。以上の結果はPIAの一部の上皮細胞がhigh-grade PINや前立腺癌に進展するという仮説を支持するものである。GSTP1遺伝子のhypermethylationを有するPIA病変の割合は低いものであっても、前立腺におけるPIA病変は高頻度にかつ広範囲に存在するため、その臨床的意義は大きいと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、前立腺組織におけるGlutathione S-transferase-π（GSTP1）遺伝子のプロモーター領域のCpG islandのメチル化を検討することで、proliferative inframmatory atrophy（PIA）と名付けられた炎症所見を伴う限局性萎縮病変が前立腺癌の前癌病変である可能性を示したものである。

GSTP1は酸化ストレスに対する解毒酵素であり、前立腺癌においてはプロモーター領域のメチル化により発現が抑制されていることがすでに示されている。laser-capture microdissectionを用いた詳細な検討により、GSTP1遺伝子のメチル化は正常前立腺上皮や前立腺肥大上皮では認められないが、一部のPIA病変で認められることがはじめて明らかになった。

この結果は、PIAという病変が前立腺癌の新たな前駆病変である可能性を示しただけでなく、いまだ証明されていない前立腺癌と慢性炎症との関連を示唆するひとつの分子生物学的証拠であり、学位の授与に値すると考えられる。