The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	E-cadherin Gene Promoter Hypermethylation in H.pylori-Induced Enlarged Fold Gastritis
Author(s)	宮崎, 珠奈
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48862
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

【85】

氏　　名	宮　崎　珠　奈（みやざき　たまな）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８７５　号
学 位 授 与 年 月 日	平成 20 年３月 25 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科未来医療開発専攻
学　位　論　文　名	*E-cadherin* Gene Promoter Hypermethylation in H. pylori-Induced Enlarged Fold Gastritis （H. pylori 感染により惹起される皺襞肥大型胃炎における E-cadherin 遺伝子のメチル化の関与）
論 文 審 査 委 員	（主査） 教　授　林　　紀夫 （副査） 教　授　金倉　　譲　　教　授　川瀬　一郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕我々はこれまで *H. pylori*（HP）感染により惹起される皺襞肥大型胃炎は、胃体部に高度の炎症を認め、胃酸分泌低下を伴い、胃癌を高頻度に合併し、なかでも未分化型が多いことを報告してきた。また IL-1β や HGF などの炎症性サイトカイン産生の増加や胃粘膜の酸化的 DNA 損傷の増加が発癌過程に関与している可能性を示してきた。E-cadherin は胃癌の主に未分化型において発現が低下しており、その機序のひとつに遺伝子プロモーター領域の高メチル化がある。メチル化は胃癌の発癌過程においても重要な役割を果たしていることで注目されている。そこで本研究では HP 陽性皺襞肥大型胃炎における E-cadherin のメチル化の頻度を検討し、また胃癌細胞株を用いてメチル化が誘導される機序について検討した。

〔　方法ならびに成績　〕HP 陰性７例、HP 陽性非皺襞肥大型胃炎 22 例、HP 陽性皺襞肥大型胃炎 19 例、さらに除菌後の６例から胃の前庭部と体部より内視鏡的に組織を採取し、亜硫酸塩処理後、定量的 methylation specific PCR 法にて E-cadherin のメチル化頻度を測定した。その結果、HP 陰性では前庭部 1.4±0.48%　体部 1.4±0.40%、HP 陽性非皺襞肥大型胃炎では前庭部 11.9±1.4%　体部 9.5±0.81%、HP 陽性皺襞肥大型胃炎では前庭部 20.2±2.0%体部 15.6±2.8%であり、各群間で有意差を認めた。また除菌前後では 15.6±3.9%から 8.8±2.2%に有意に低下した。E-cadherin の免疫染色では HP 陽性皺襞肥大型胃炎で染色の減弱を認めた。さらに胃癌細胞株 MKN1 を用いて検討した結果 EGF、MG132、TNFα 刺激後メチル化の頻度が増加し、EGF 刺激後メチル基転移酵素活性の上昇を認めた。

〔　総　　括　〕HP 陽性皺襞肥大型胃炎の胃癌発生の一因として E-cadherin のメチル化の関与が示され、除菌によるメチル化の改善は胃発癌抑制へ働く可能性が示唆された。また、メチル化の機序としては HP 陽性皺襞肥大型胃炎における慢性的な高度の炎症に伴うサイトカインが関与すると考えられた。

論文審査の結果の要旨

E-cadherin 遺伝子プロモーター領域の高メチル化は未分化型胃癌の発癌過程において重要な役割を果たしている。これまで H. pylori（HP）感染に伴う皺襞肥大型胃炎は胃癌、中でも未分化型を高頻度に合併することを報告してきた。そこで皺襞肥大型胃炎における E-cadherin のメチル化を検討した。HP 陰性 7 例、HP 陽性非皺襞肥大型胃炎 22 例、HP 陽性皺襞肥大型胃炎 19 例から胃前庭部と体部より組織を採取し定量的 methylation specific PCR 法にてメチル化頻度を測定した。その結果、胃前庭部体部ともに HP 陽性群では陰性群と比較し高率であり、HP 陽性群のなかで皺襞肥大型胃炎では非皺襞肥大型胃炎に比べ高率であった。また除菌により有意に低下した。さらに胃癌細胞株において EGF、MG132、TNFα刺激後メチル化頻度が増加し、EGF 刺激後メチル基転移酵素活性が上昇した。以上より HP 陽性皺襞肥大型胃炎の胃癌発生の一因として E-cadherin のメチル化の関与が示された。

以上の内容は学位の授与に値すると考えられる。