Osaka University Knowledge Archive

Title	Correlation between promoter hypermethylation of GSTP1 and response to chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma
Author(s)	中道, 伊津子
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58191
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【127】

氏　　名	中　道　伊津子（なか　みち　いつこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４１０５　号
学位授与年月日	平成 22 年 4 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学　位　論　文　名	Correlation between promoter hypermethylation of *GSTP1* and response to chemotherapy in diffuse large B cell lymphoma （*GSTP1*プロモーター領域での高メチル化とびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫の化学療法に対する反応性との関連）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　青笹　克之 （副査） 教　授　川瀬　一郎　　教　授　野口眞三郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔　目　　的　〕

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(以下DLBCL)は現在の悪性リンパ腫分類のなかで最も多い病型であるが、治療への反応性や予後の面からも複数の異なる疾患群を含んだ疾患単位であると考えられている。そのため、遺伝子発現の解析その他の手法を用いてDLBCLを層別化する様々な試みがなされている。本研究においては、還元グルタチオンをもつ疎水性かつ求電子性の多くの化合物との結合を触媒することによって、解毒に重要な働きをするGlutathione-S-transferases類に属し抗癌剤作用に拮抗することが知られているGlutathione-S-transferase P1（以下GSTP1)、アルキル化剤に対する感受性に関与するDNA修復酵素O6-methylguanine DNA methyltransferase (以下MGMT)、細胞アポトーシスに関与しcalmodulinによって制御されるセリン／スレオニンキナーゼであるDeath-associated protein kinase（以下DAPK)の遺伝子プロモーター領域メチル化の有無、遺伝子発現、蛋白質発現等を分析し、臨床病理学的因子、予後との関連を検討することにより、薬剤感受性の面からDLBCLを層別化することを試みた。

〔　方法ならびに成績　〕

大阪リンパ腫研究会にて1999年11月から2005年7月までに登録された悪性リンパ腫およびその関連疾患2359例(うちDLBCL766例)の中から、新WHO分類にてDLBCLと診断された53例を抽出して検討した。男性24人、女性29人であり、年齢は23～91歳(中央値65歳)であった。凍結材料からDNAを抽出し、methylation-specific PCRを用いて遺伝子プロモーター領域の高メチル化の有無を検索した。同様に、RNAを抽出し、quantitative reverse transcription PCR(RT-PCR)にてmRNAの発現を検索した。また、免疫組織学的染色にて蛋白レベルでの発現状態を検討した。その結果、プロモーター領域における高メチル化がみられたのは、*GSTP1*:12例(22.6%)、*MGMT*:21例(36.9%)、*DAPK*:36例(67.9%)であった。RT-PCRによるmRNAの発現および免疫組織学的染色による蛋白の発現と高メチル化の有無については、GSTP1、MGMT共に相関を認めなかった。*GSTP1*のプロモーター領域に高メチル化が認められた症例では、認められなかった症例と比較してAnn Arbor Stage Iの症例が有意に多く（7/12対8/33、$p<0.05$）、初回治療で完全寛解に至る率が有意に高かった（100%対73.2%、$p=0.05$）。それ以外の因子と臨床病理学的因子との間に相関は認められなかった。*GSTP1*高メチル化症例では、それ以外の症例と比較して有意に良好な5年生存率が認められた（100%対62.2%、$p<0.05$）。それ以外の因子は予後との相関が認められなかった。臨床病理学的因子のうち、予後との相関が認められたAnn Arbor Stage、腫瘍最大径、Performance statusと共に多変量解析を行なったところ、*GSTP1*メチル化は独立した予後因子とは言えなかった。

〔　総　　括　〕

今回の検討では、*GSTP1*のプロモーター領域に高メチル化が見られた群では初回治療での反応性が良好であり、高メチル化が見られない群と比較して予後も良好であった。一方、メチル化状態とmRNAや蛋白質の発現との間に明らかな相関が見られず、mRNA、蛋白質発現はそれ自体で治療効果、予後との関連は認められなかった。過去の報告においてもGSTP1免疫染色の予後予測効果に関しては様々な結果が報告されている。近年分子標的治療薬であるrituximabをはじめ新しい治療方法が相次いで開発され、従来の化学療法との併用療法が主として行なわれるようになった。今回は、rituximab使用例と非使用例を合わせた検討を行い、*GSTP1*メチル化と治療効果、予後との関連が明らかとなったが、今後さらに治療法毎の予後因子の検討が必要である。

論文審査の結果の要旨

びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)は悪性リンパ腫の中で最大の病型であるが、治療への反応性や予後の点において、異なる複数の疾患群を包含していると考えられている。本研究ではDLBCLの臨床検体を用いて、薬剤感受性関連遺伝子とされるGSTP1・MGMTおよびアポトーシス関連遺伝子DAPKについて、当該遺伝子の転写開始部位に多くみられるCpG塩基配列のメチル化の有無およびmRNA・蛋白質発現を分析し、化学療法に対する反応性や予後との関連を検討することによって、薬剤感受性の面からDLBCLを層別化することを試みた。その結果、GSTP1の転写開始部位に高メチル化がみられた群では初回化学療法における治療反応性が良好であり、高メチル化がみられない群と比較して予後も良好であった。

以上の結果は、DLBCLの治療方針を決定する上で有用な知見を提供するものであり、学位の授与に値するものと考えられる。