

Content

Worldwide Research — Hot News

がん研究におけるエピジェネティクスと
個別化医療の最前線

2 ~ 6

Biobanking Review

生体試料安定化テクノロジーの重要性

7

Pathway Application

システムバイオロジーと
ソフトウェア・プラットフォーム

8 ~ 9

Hot New Products — 新製品ご案内

10

キャンペーン/モニターおよび学会情報

11

ウェブ/カタログ紹介および次号予告

12



網羅的な遺伝子解析により胃がんの3種類のエピジェネティックパターンが明らかに

by Michael D. O'Neill

日本の研究チームがハイスループット DNA メチル化プロファイリングを使用して胃がんをエプスタイン・バーウイルス (EBV) 陽性 (EBV+) 胃がんを含む 3 種類のエピジェノタイプ (メチル化パターン) に分類した結果、EBV+ 胃がんは EBV 感染が起因であると思われる異常なメチル化パターンを持ち、EBV+ 胃がんでの異常なメチル化は EBV- 胃がんとは異なるメカニズムによって発生する可能性を示した。また、EBV- 胃がん細胞が EBV 感染によって特定の EBV+ エピジェノタイプを誘発することも明らかにされた。

本研究は、世界中のがん関連の死因の 2 位を占め、胃がん発達の根底にあると考えられている多重発がん性プロセスの解明に役立ち、更にはこの致命的なプロセスに効果的に介入する方法を開発する一助となる可能性を秘めている。本研究は東京大学医学部病理学教室、深山正久教授および東京大学先端科学技術研究センターゲノムサイエンス、金田篤志特任准教授の指揮の下で行なわれた。金田准教授は日本科学技術振興機構さきがけプログラムの研究員でもある。研究チームは東京大学および北海道大学からなり、研究成果は 2011 年 12 月 1 日付けの Cancer Research 誌に掲載された。

51 の胃がん臨床例を用い、プロモーター領域の DNA メチル化状態が解析された。これは 14,495 の遺伝子プロモーター領域を含み、CpG ジヌクレオチド (メチル化可能な域) 数は 27,578 にもなる。51 例の内 11 例は EBV+ であった。著者らは、今までの EBV+ がんにおけるプロモーターメチル化の研究は、がん関連遺伝子の数が限られていたことに注目した。網羅的な遺伝子解析の結果、胃がんは 3 種類のエピジェノタイプに分類されることが判明した：(1) 低メチル化、EBV- がん；(2) 高メチル化、EBV- がん；そして (3) EBV+ 固有の著しい高メチル化のエピジェノタイプである。全ての EBV+ 胃がんは EBV+ エピジェノタイプと完全に一致した。3 種類のエピジェノタイプは、次に挙げる 3 種類の遺伝子によって特徴付けられている：(1) EBV+ 固有マーカー：EBV+ 胃がん固有のメチル化遺伝子；(2) 高マーカー：EBV+ 胃がん、EBV- 高メチル化胃がんの両方でメチル化された遺伝子；そして (3) 共通マーカー：全ての胃がんにおいてメチル化された遺伝子。

ヘリコバクター・ピロリと EBV の 2 つの病原体は、胃がんの発達および進行に関与していると考えられている。ピロリ菌はグラム陰性の螺旋状の細菌であり、世界人口の約半分の胃に感染していると推定される。最近の前向きコホート研究では、ピロリ菌の感染が胃発がんにおいて重要な役割を果たしていることが示されていると、著者らは述べている。EBV はヘルペスウイルス科に属し、初期感染で伝染性単核球症を引き起こす。最終的には、成人の 90%以上が EBV キャリアになるのである。EBV は易感染性宿主におけるバーキットリンパ腫や上咽頭癌、そして日和見リンパ腫など数種類の悪性腫瘍に関与してい



深山正久教授 M.D. Ph.D. (前列 中央) 東京大学医学部病理学教室のメンバーと共に (写真は金田篤志特任准教授からご提供)。

る。EBV+ 胃癌は 1990 年に発見され、地域や人種に関係なく 7～15%の割合で世界中に分散しているが、胃癌における EBV の役割はまだ解明されていない。

胃癌はエピジェネティック変化およびジェネティック変化の蓄積による多段階の発がんプロセスにより生じると考えられる、と著者らは言う。遺伝子プロモーター領域の異常なメチル化は、遺伝子発現抑制を起こす最も重要なエピジェネティック変化の一つであり、胃癌は高頻度にプロモーターメチル化異常を引き起こす腫瘍の一つである。エピジェネティック変化は基礎となる DNA 配列に影響を与えずに遺伝する変化である。多くの場合、構成的変化は CpG ジヌクレオチド部位のメチル化を伴い、シトシンが 5-メチルシトシンに変換され、これはグアニンとも組むことができるのである。高メチル化領域は、転写の活性化が低くなる傾向がある。

著者らによると以前のレポートでは、プロモーターのメチル化異常は EBV-胃癌よりも EBV+胃癌においてより高い頻度で見られることを示していた。しかし一方では、MLH1 遺伝子 (DNA ミスマッチ修復遺伝子) のメチル化は EBV-胃癌に比べて EBV+胃癌において低頻度で起きることを示すレポートも出ている。MLH1 遺伝子変異は種々の癌 (特に大腸癌) においてしばしば見られ、MLH1 プロモーターメチル化および遺伝子サイレンシングは、散発性子宮内膜癌におけるマイクロサテライト不安定性の主因でもある。それにもかかわらず、TP73 遺伝子 (腫瘍抑制遺伝子) および HOXA10 遺伝子 (転写因子遺伝子) は、EBV-胃癌に比べて EBV+胃癌においてより高い頻度でメチル化されると示すレポートもある。しかし、前述にあるように、これらの研究の全ては少数の既知のがん関連遺伝子に焦点を当てたものである。さらに既出の研究レポートでは、EBV+胃癌組織のほぼ全てのがん細胞が、モノクローナルな EBV ゲノムをエピソームとして持ち、それはホストゲノムに組み込まれていないことが示されていると、深山教授は述べている。これは EBV 感染が非常に早い段階で起こり、またこの感染が異常な DNA メチル化パターンの誘発など、胃癌の発病において何らかの役割を果たす可能性を示している。

これまで、プロモーターメチル化異常は胚幹細胞 (ES 細胞) におけるポリコム複合体 (PRC) ターゲット遺伝子に優先的に見られ、これは癌における幹細胞起点の可逆的遺伝子抑制と永久的遺伝子サイレンシングの置換を示していた。現在の研究では、共通および高マーカー遺伝子において PRC ターゲット遺伝子の集積が見られた一方で、EBV+ マーカー遺伝子ではそれは見られなかった。この EBV+ マーカー遺伝子における PRC ターゲット遺伝子の欠如は、EBV+ 胃癌における過剰なメチル化同様に、EBV+ 胃癌におけるメチル化異常の特異なメカニズムの存在を示している、と著者らは述べる。

著者らによると、確認された EBV+ エピジェノタイプは次の特徴を持つ: (1) EBV+ エピジェノタイプには、過度にメチル化された遺伝子が約 270 あり、それらは EBV- 低メチル化・高メチル化エピジェノタイプのいずれでもメチル化されない; (2) EBV- 胃癌でメチル化された遺伝子は、MLH1 以外のほとんどが EBV+ 胃癌でもメチル化される; (3) 高メチル化 EBV- 胃癌は MLH1 メチル化を頻繁に (46%) 示す一方、EBV+ エピジェノタイプは MLH1 メチル化を全く示さない; (4) ES 細胞で見られた PRC ターゲット遺伝子は、低および高メチル化 EBV- エピジェノタイプにおいて集積されたが、EBV+ エピジェノタイプで特異的にメチル化された遺伝子ではそれは見られていない。研究チームはまた、低エピジェノタイプ胃癌株細胞において EBV 感染が EBV+ エピジェノタイプを誘発することも示した。「EBV+ 胃癌における広範囲の DNA メチル化表現型は、明確に、そして再現性よく、胃癌エピジェノタイプの定義を立証しました。これは包括的なプロモーターメチル化解析、および EBV- 低メチル化胃癌細胞のウイルス感染を通じた病因学特有のエピジェノタイプの誘発のおかげでしょう」と、研究結果の重要性を説明する上で金田博士は語る。金田博士は研究チームの将来の課題として「EBV 感染により誘発される広範囲の DNA メチル化の分子メカニズムと、胃癌に対する影響に焦点を当てます」と説明する。

本研究では、DNA 抽出に QIAamp® DNA Mini Kit、パイロシークエンスに PyroMark™ Q24 システムとといった様々な QIAGEN® 製品が貢献した。

参考文献

Keisuke Matsusaka, Atsushi Kaneda, Genta Nagae, Tetsuo Ushiku, Yasuko Kikuchi, Rumi Hino, Hiroshi Uozaki, Yasuyuki Seto, Kenzo Takada, Hiroyuki Aburatani, and Masashi Fukayama. "Classification of Epstein-Barr Virus-Positive Gastric Cancers by Definition of DNA Methylation Epigenotypes." *Cancer Research* 71(23): 7187-7197 (December 1, 2011).
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/71/23/7187.abstract>

QIAGEN eyes マガジンと E-Newsletter 配信登録のお知らせ

QIAGEN の情報配信にご登録いただきますと、世界での新しい研究事情や QIAGEN の新製品のご案内などの情報を、マガジンと E-Newsletter にてお届けしております。この機会に是非ご登録ください。

ご登録方法：

QIAGEN ウェブサイトの“連絡先”のタブより“QIAGEN 情報配信申し込み”を選択いただき、必要事項をご記入の上、お申し込みください。



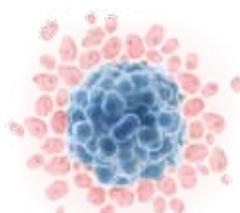
QIAGEN プロダクトガイド 2012 のお知らせ

QIAGEN プロダクトガイド 2012 は、2012 年 5 月上旬にご提供を開始する予定です。QIAGEN は経営理念の一つに紙の使用削減など環境保護に貢献する取り組みを掲げております。そのため、今年からプロダクトガイドを印刷版ではなく PDF 版でご提供することとなりました。

今回お届けする PDF 版カタログをご活用していただくことにより、製品情報のみならず関連するアプリケーションを紹介している弊社ウェブサイトへのアクセスをより簡便に行なっていただけます。カタログの公開は弊社ウェブサイトでお知らせ致します。

また、2012 年度の価格変更の予定はございませんので、2011 年版のカタログも併せてご利用ください。



	<h4>次号予告：6 月発行予定</h4> <p>iPS 細胞および ES 細胞など、胚性幹細胞は再生医療等、今後様々な可能性を秘めた研究対象です。日本と海外での新しい情報、実験成果、または今後胚性幹細胞研究に向けて、必要になっていく技術などの現状をお伝えします。</p>
--	--

記載の QIAGEN 製品は研究用です。疾病の診断、治療または予防の目的には使用することはできません。最新のライセンス情報および製品ごとの否認声明に関しては www.qiagen.co.jp の“Trademarks and Disclaimers”をご覧ください。QIAGEN キットの Handbook および User Manual は www.qiagen.co.jp から入手可能です。

Trademarks: QIAGEN®, QIAamp®, QIAcube™, QIASymphony™, QIAquick®, EasyXpress™, DNeasy®, HiPerfect™, RNeasy®, MinElute®, PyroMark™, Rotor-Gene™, Type-it™ (QIAGEN Group); PAXgene®, バクスジーン®, PreAnalytiX® (PreAnalytiX GmbH).

本文に記載の会社名および商品名は、各社の商標または登録商標です。 2301980 03/2012 © 2012 QIAGEN, all rights reserved

www.qiagen.co.jp

株式会社 キアゲン ■ 〒104-0054 ■ 東京都中央区勝どき 3-13-1 ■ Forefront Tower II
Tel: 03-6890-7300 ■ Fax: 03-5547-0818 ■ E-mail: techservice-jp@qiagen.com

