

Wnt/TGF- β シグナル関連遺伝子のメチル化解析と肝細胞がんの癌化との関連

○上野 まどか¹, 知念 秀昌¹, 浅原 洋介¹, 中牟田 誠², 武富 紹信³, 前原 喜彦³, 塚元 和弘¹(¹長崎大院医歯薬, ²九州医療センター, ³九州大病院外科)

【背景】肝細胞がん(hepatocellular carcinoma: HCC)において Wnt シグナルや TGF- β シグナルの異常はがんの形成に深く関与している。今回、Wnt/TGF- β シグナルに関与する Wnt5A と Inhibitor of differentiation 4/Inhibitor of DNA binding 4 (ID4) のエピジェネティックな発現制御に着目し、両遺伝子のプロモーター領域のメチル化と HCC の発がんとの関連を検証した。

【方法】5種類のHCC細胞株に脱メチル化剤 5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) を投与し、投与前後の両遺伝子の mRNA 発現量をリアルタイム RT-PCR で定量した。次に、bisulfite genomic sequencing 法と methylation-specific PCR 法によりメチル化解析を行い、発現量とメチル化の有無との相関解析を行った。さらに、50 症例の HCC 組織の腫瘍部とその周辺非腫瘍部のメチル化解析を行い、メチル化と HCC の発現との相関解析も行った。

【結果】HCC 細胞株で 5-aza-dC 投与によって *WNT5A* の発現の回復は観察されたが、メチル化との相関は見られなかった。また、HCC 組織における *WNT5A* のメチル化の頻度は腫瘍部と非腫瘍部間で同程度であった。一方、*ID4* において、一部の HCC 細胞株で 5-aza-dC 投与により *ID4* の発現が回復し、プロモーターのメチル化と発現とに逆相関を認めた。加えて *ID4* のメチル化は HCC 組織の腫瘍部で高頻度に認められた (P = 0.00134)。

【考察】*ID4* はプロモーターメチル化による発現減少するために TGF- β シグナルの伝達が減弱する。これによる細胞増殖抑制機序が破綻することで HCC の発がんが引き起こされる可能性が示唆された。今後、*ID4* は HCC における診断マーカーや治療薬の標的分子としてゲノム創薬に繋がるかもしれない。