

除菌後胃がん発生と遺伝子異常

牛島俊和¹⁾, 山下 聡²⁾, 竹内千尋³⁾

- 1) 国立がんセンター研究所 エピゲノム解析分野 分野長
- 2) 国立がんセンター研究所 エピゲノム解析分野 ユニット長
- 3) 国立がんセンター研究所 エピゲノム解析分野

除菌後に胃がんが発生するリスクは、除菌後の正常胃粘膜に蓄積している遺伝子の異常、中でもDNAメチル化異常を測定することで正確に予測できる。このことは、内視鏡治療後の胃がん患者を対象として、胃粘膜のDNAメチル化異常を用いて異時性多発胃がんのリスクを予測する多施設共同前向き研究によっても証明されている。正常組織に蓄積したDNAメチル化異常に加えて、点突然変異の蓄積の程度も最近では測定可能になっている。しかし、胃がんの場合は、DNAメチル化異常の関与の方が大きいことが示唆されている。これらから、除菌後胃がんの性質の大部分は、すでに除菌した時点で決まっている可能性が高い。しかし、除菌時のDNAメチル化異常の蓄積の程度、また、除菌から胃がん発生までの期間によって、胃がんが臨床的に顕在化する最後の一押しとなる遺伝子の異常は異なる可能性があり、今後の詳細な解析が必要である。

はじめに

除菌後もなぜ胃がんが発生するのかを分子の目でみると、除菌時にはすでに非可逆的な遺伝子の異常が蓄積しているからということになる(図1)。非可逆的な遺伝子の異常とは、突然変異とDNAメチル化異常とである。病理学的にクローナルな増殖を認めない「正常な」組織はポリクローナルな組織であり、そこに蓄積した突然変異を検出することは、従来は難しかった。しかし、解析する材料を工夫したり、突然変異の検出方法を工夫したりすることで、「正常な」組織にも突然変異がすでに蓄積していることが、2010年代後半になって、幾つかの臓器

について証明されている¹⁻³⁾。DNAメチル化異常は、ポリクローナルな組織でも高度に蓄積する場合があります。「正常な」組織での蓄積や発がんリスクとの相関が2000年代から知られている^{4,5)}。

本章では、*Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 感染により遺伝子異常が誘発され、「正常な」組織にすでにこれらの異常が蓄積していることを紹介する。とくに、DNAメチル化異常については、その蓄積量が発がんリスクとよく相関することが示されている。また、ピロリ菌除菌前に発生した胃がんと除菌後に発生した胃がんとで、遺伝子異常のプロフィールが違うのか否かについても考察したい。

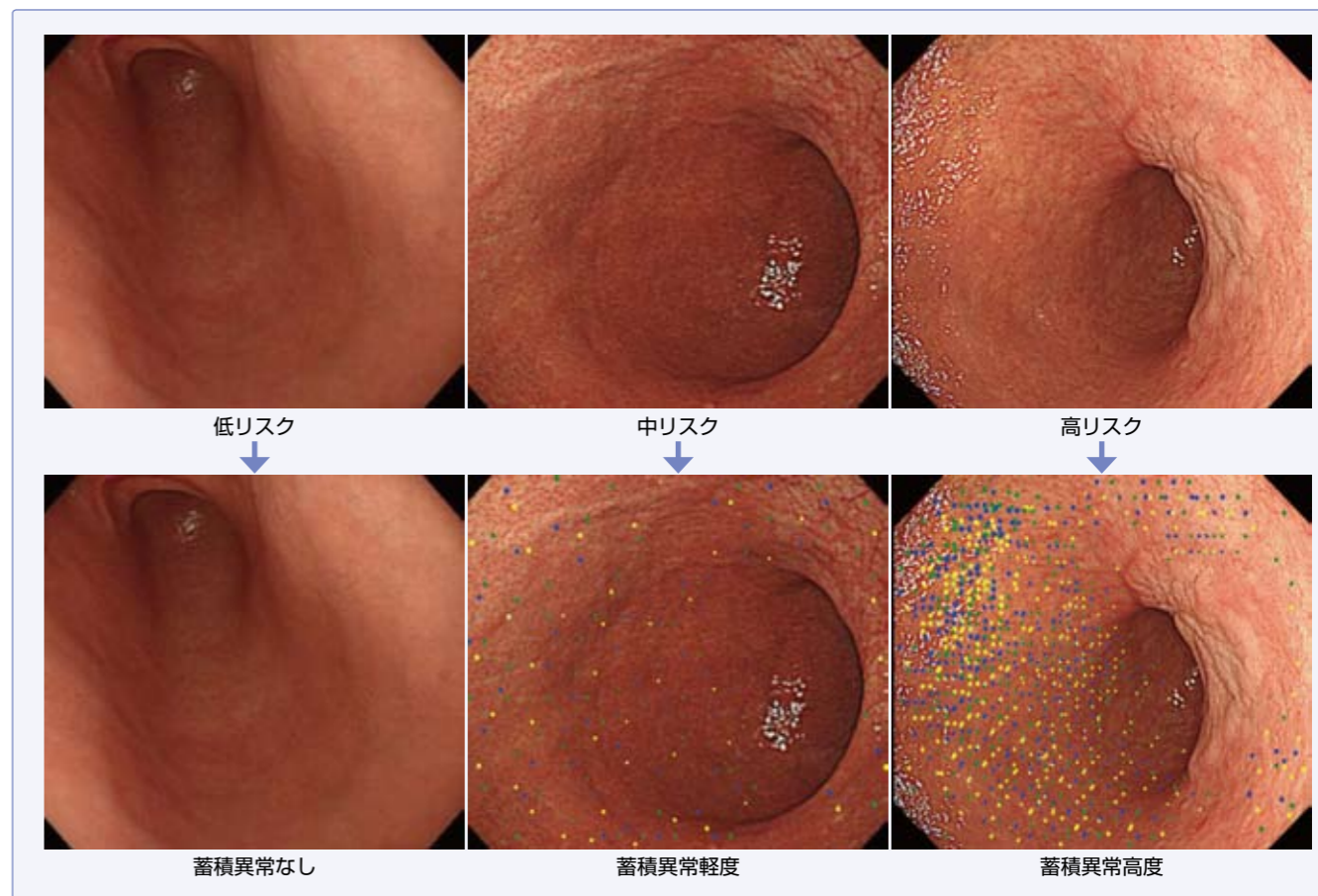


図1 分子の目で見えた胃粘膜
内視鏡的に低リスク(ピロリ菌非感染), 中リスク(既感染で萎縮あり), 高リスク(胃がん患者の非がん部)の胃粘膜。その原因は、胃粘膜に蓄積している遺伝子の異常、とくに、DNAメチル化異常の程度が異なるからと分かっている。蓄積したDNAメチル化異常をシンボリックに点(青, 黄, 緑)で示した。

DNAメチル化異常と胃がんにおける重要性

発がんの原因となる異常は、細胞が分裂してもそのまま受け継がれる異常でなくてはならない。塩基配列の異常である突然変異がこのような性質をもつことは明らかであり、突然変異によるがん遺伝子の活性化、がん抑制遺伝子の不活化が広く知られている。一方、DNAメチル化異常にも細胞分裂時に維持される仕組みがあり、がん抑制遺伝子不活化の原因となる。

DNAメチル化による遺伝子サイレンシング

DNAメチル化とはシトシン塩基の5位がメチル化された状態を指し、主にCの次にGがくる配列(CpG部位)に認められる。DNAメチル化自体は生理的なものであ

り、生理的にはDNAメチル化が存在しないゲノム領域がメチル化された場合に「DNAメチル化異常」となる。遺伝子プロモーター領域にCpGアイランド(CpG部位が密集したゲノム配列)がある場合、生理的にはメチル化されていないものがほとんどである。何らかの原因でプロモーター領域CpGアイランドが異常にDNAメチル化されると、下流の遺伝子が発現不可能な状態となる(メチル化サイレンシング)。

細胞分裂時のDNAメチル化状態の複製

CpG部位のメチル化は、二本鎖DNAの両方の鎖に対称的に認められる。細胞分裂時にDNAが複製されると、新生鎖にはメチル化がない状態が一瞬、形成される(図2)。しかし、DNA複製装置に含まれるDNAメチル基転移酵素により鋳型鎖のDNAメチル化が認識され、