

# 大腸がん治療における網羅的DNAメチル化解析の意義

Significance of genome-wide methylation analysis in the treatment of colorectal cancer

大内 康太

Kota Ouchi

東北大学病院腫瘍内科助教

## はじめに

DNAメチル化は、DNA methyltransferase (DNMT) による5'-シトシンへのメチル基の付加によって引き起こされ、CGジヌクレオチド配列 (CpG) に作用する。

DNAメチル化が関連する大腸がんの重要な発がん機構として CpG island methylator phenotype (CIMP) が挙げられ、全大腸がんのおよそ20%に関わるとされる<sup>1)</sup>。1999年に Toyotaらは、正常大腸粘膜ではメチル化を認めず、腫瘍組織特異的にメチル化を認めるゲノム上の領域を特定した<sup>2)</sup>。CIMP陽性大腸がんは、その領域において高頻度にメチル化を認める大腸がんとして定義された。腫瘍組織におけるDNAメチル化は、主に遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランドに生じ、転写を負に抑制することで遺伝子の機能を失活させると考えられている<sup>3)</sup>。CIMPは一般的に、CIMPマーカーとして抽出された遺伝子セットに一定以上の割合でメチル化を認めた場合にCIMP陽性と判定され、これまで多くのCIMPマーカーに関する報告がなされている。しかし、CIMP陽性大腸がんと陰性大腸がんを分類するためのゴールドスタンダードとなるマーカーセットが確立されていない点が課題である (表1)<sup>1)2)4)-8)</sup>。

## CIMP陽性大腸がんの特徴

Weisenbergerらは、CIMPマーカーとして5つの遺伝子 (*CACNA1G*, *IGF2*, *NEUROG1*, *RUNX3*, *SOCS1*) のプ

ロモーター領域におけるメチル化状態を調べることにより、CIMP陽性群と陰性群に分類されることを示した<sup>4)</sup>。本報告では、CIMP陽性群は*BRAF*遺伝子変異を有する割合、およびマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability ; MSI) を呈する割合が高いことが示された。CIMP陽性群は、さらにメチル化がより高度なCIMP-highと軽度のCIMP-lowに分類され、これらの間には患者背景や分子生物学的特徴に差が認められる<sup>9)-11)</sup>。たとえばCIMP-lowの症例においては、*BRAF*遺伝子ではなく、*KRAS*遺伝子の変異をより高頻度に認めることが知られている<sup>9)</sup>。近年では、CIMP陽性大腸がんは、CIMP陰性大腸がん比べて右側結腸に生じる割合が高いことも注目されている<sup>8)</sup>。また、病理組織学的特徴として、CIMP陽性大腸がんは前駆病変として過形成性ポリープやsessile serrated polypを多く認めることが知られている<sup>12)</sup>。このことは、CIMP陽性大腸がんが、管状腺腫から生じるCIMP陰性大腸がんとは異なる発がん機構を有するとの考え方を裏付けている。以上のことから、CIMPの有無により予後や抗がん剤治療感受性が異なる可能性が考えられ、さまざまな報告がなされてきた。

## CIMPステータスと生命予後との関係

大腸がんにおける根治的切除施行後の無病生存期間 (DFS) とCIMPとの関連を探索した複数の臨床研究がある。両者に有意な相関は認めなかったとする報告が多いなかで<sup>13)-15)</sup>、Joらの報告では、CIMP陽性群で有意にDFS

表1 既報で用いられてきたCIMPマーカーの代表例

研究グループ	使用されたCIMPマーカー
Toyota, et al. <sup>2)</sup>	<i>p16</i> , <i>MINT1</i> , <i>MINT2</i> , <i>INT12</i> , <i>MINT17</i> , <i>MINT25</i> , <i>MINT27</i> , <i>MINT31</i> , <i>MLH1</i> , <i>THBS1</i>
Weisenberger, et al. <sup>4)</sup>	<i>CACNA1G</i> , <i>IGF2</i> , <i>NEUROG1</i> , <i>RUNX3</i> , <i>SOCS1</i>
Ogino, et al. <sup>1)</sup>	<i>CACNA1G</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CRABP1</i> , <i>MLH1</i> , <i>NEUROG1</i>
Shen, et al. <sup>5)</sup>	CIMP1: <i>MINT1</i> , <i>MLH1</i> , <i>RIZ1</i> , <i>TIMP3</i> , <i>BRAF</i> 変異, CIMP2: <i>MINT2</i> , <i>MINT27</i> , <i>MINT31</i> , Megalin, <i>KRAS</i> 変異
Tanaka, et al. <sup>6)</sup>	<i>CACNA1G</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>CHFR</i> , <i>CRABP1</i> , <i>HIC1</i> , <i>IGF2</i> , <i>IGFBP3</i> , <i>MGMT</i> , <i>MINT1</i> , <i>MINT31</i> , <i>NEUROG1</i> , <i>p14</i> , <i>RUNX3</i> , <i>SOCS1</i> , <i>WRN</i>
Kaneda, et al. <sup>7)</sup>	Group 1: <i>IGF2</i> , <i>LOX</i> , <i>MINT1</i> , <i>MINT2</i> , <i>MINT31</i> , <i>MLH1</i> , <i>RUNX3</i> , <i>SOCS1</i> , Group 2: <i>ADAMT51</i> , <i>DUSP26</i> , <i>EDIL3</i> , <i>ELMO1</i> , <i>FBN2</i> , <i>HAND1</i> , <i>IGFBP3</i> , <i>NEUROG1</i> , <i>RASSF2</i> , <i>STOX2</i> , <i>THBD</i> , <i>UCHL1</i>
Lee, et al. <sup>8)</sup>	<i>MINT1</i> , <i>MINT2</i> , <i>MINT31</i> , <i>p14</i> , <i>p16</i> , <i>hMLH1</i>