今日の話題

胃がんとエピジェネティックな発がんの素地 DNA メチル化異常が蓄積するとがん発生の危険性が高まる

胃がんはよく治るがんである。特に早期がんは、手術さえもせず、胃内視鏡でがんの部分のみを切除して治る場合も多い。開腹しないので入院期間も短いし、胃が残るので胃切除後の様々な不快な症状に悩まされることもない。しかし、一方で、胃が残るがために、残った胃から再び胃がんが発生する場合があることが問題になってきた。実は、同じ臓器に、別々のがんが多発することは珍しいことではなく、以前から口腔がん・膀胱がんなどで知られてきた。タバコなどの発がん因子に曝露することにより、一見正常に見える組織にも実は突然変異が蓄積しており、「発がんの素地」(field for cancerization, field defect)が形成されているためと考えられてきた⁽¹⁾。この発がんの素地に、突然変異のみならず、エピジェネティックな情報の異常が関係する場合があることが、この数年でわかってきた。

エピジェネティックな情報とは、体細胞分裂に際してそのまま保存される塩基配列以外の情報であり、CpG 部位での DNA メチル化、様々なヒストン修飾が該当する⁽²⁾。特に、DNA メチル化に関しては、DNA 複製に際し、鋳型鎖に残っている CpG 部位のメチル化を DNA メチル基転移酵素が認識して新生鎖にもメチル基を付加するという仕組みや、その際の忠実度がよくわかっている⁽³⁾。また、本来メチル化されていないプロモーター領域 CpG アイランドが異常メチル化されると、その下流の遺伝子を永久的に不活化することも知られている。

がん細胞そのものでは、がん抑制遺伝子の DNA メチル化異常による不活化が存在し、発がんに原因として関

与する場合があることが、1993 年以降広く知られてきた⁽²⁾。一方で、一見正常に見える組織での DNA メチル化異常は「あるはずがない」ものであり、ほとんど研究者の関心をひいてこなかった。筆者らは、ゲノム網羅的な解析により多くのヒト腫瘍を解析する過程で、どうもがん患者の非がん部には DNA メチル化異常が少量ながら存在することに気づいた⁽⁴⁾。もちろん、当初は「あるはずがない」と、がん細胞の混入や実験手技の不完全さを心配したのだが、それにしてもいつも少量の異常が検出され、その意味を真剣に考えたほうがよいのではないかと考えるに至った。

「少量存在する DNA メチル化異常の意味を解明するにはどうするか？」というところから、がん患者ではない健常者ではどうなのかが問題になる。もし、健常者では DNA メチル化異常がない(少ない)のであれば、がん患者の非がん部で検出される DNA メチル化異常は、がんが発生する素地に関係していることになる。しかし、おいそれと健常者の組織を採取するわけにはいかない。予備的実験や様々な検討の後、倫理審査委員会の承認を得て、胃がん患者の非がん部胃粘膜に存在する DNA メチル化異常の意味を、健常者の胃粘膜での DNA メチル化異常との定量的比較により検討することになった。ヒト胃がんでは *CDKN2A* (p16) や *CDH1* (E-cadherin) などのがん抑制遺伝子が、突然変異によるよりも DNA メチル化異常により高頻度に不活化され、その関与が大きいことが知られる⁽⁵⁾。

結果はきわめて明瞭であった。まず、ピロリ菌の感染

図1 ■ ピロリ菌感染による発がん素地の形成

が現在ある人は胃癌患者でも健常者でも、胃粘膜にDNAメチル化異常が非常に強く誘発されていることがわかった。次に、ピロリ菌の感染が現在ない場合、胃癌患者の非がん部胃粘膜のほうが健常者の胃粘膜よりも高度のDNAメチル化異常が誘発されていることがわかった。8個所のCpGアイランド(*p16*がん抑制遺伝子については、転写抑制に関与する場所とエクソンの2箇所)を解析したが、どれも同じ傾向であった。

疫学的に、胃癌を発症する人のほとんどはピロリ菌に感染した過去がある人である。筆者らの実験結果と合わせると、DNAメチル化異常はピロリ菌の感染がまったくない人ではほとんどなく、感染が起こると強く誘発され、感染がなくなるとある程度までは低下すると考えられた。また、DNAメチル化異常が大幅に低下した人は胃癌のリスクが低く、低下しない人はリスクが高いと考えられた(図1)⁽⁶⁾。この研究の後、胃癌が多発し、胃癌のリスクが非常に高い人の非がん部胃粘膜には、胃癌が1個だけできた人と比べるとさらに多くのDNAメチル化異常が蓄積していることが確認され、この推測が正しかったことが確認された⁽⁷⁾。また、ピロリ菌を抗生物質により除菌するとDNAメチル化異常の量が低下することも証明されつつある。

今後は、幾つかの課題がある。DNAメチル化異常が、

がん化しうる細胞に誘発された場合と、終末分化して死にゆく細胞に誘発された場合とでは、発がんにおける意味がまったく異なってくる。また、がん抑制遺伝子のDNAメチル化異常はきわめて少量であるために、より容易にメチル化されるマーカー遺伝子を活用している。マーカー遺伝子のメチル化の程度ががん抑制遺伝子のメチル化の程度と比例する仕組みを明らかにするとともに、よりよいマーカー遺伝子を見つける必要もある。

筆者らの研究と相前後して、大腸がん・乳がんでも、がん患者の非がん部組織には健常者よりもたくさんのDNAメチル化異常が蓄積していることが報告された⁽¹⁾。環境中の因子などによりDNAメチル化異常が様々な遺伝子に誘発されて発がんの素地が形成され、その程度が強いとがんを発生する危険が高いということは、どうやら間違いないと思っている。

- 1) T. Ushijima : *J. Biochem. Mol. Biol.*, **40**, 142 (2007).
- 2) P. A. Jones & S. B. Baylin : *Cell*, **128**, 683 (2007).
- 3) A. D. Riggs & Z. Xiong : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 4 (2004).
- 4) T. Ushijima : *Nature Rev. Cancer*, **5**, 223 (2005).
- 5) T. Ushijima & M. Sasako : *Cancer Cell*, **5**, 121 (2004).
- 6) T. Maekita, K. Nakazawa, M. Mihara *et al.* : *Clin. Cancer Res.*, **12**, 989 (2006).
- 7) T. Nakajima, T. Maekita, I. Oda *et al.* : *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **15**, 2317 (2006).

(牛島俊和, 国立がんセンター研究所)