

Mesothelin (MSLN) promoter is hypomethylated in malignant mesothelioma, but its expression is not associated with methylation status of the promoter

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2010-03-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 譚, 珂 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000944">https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2000944</a>

順天堂大学 博士（医学）

氏名 譚 珂

論文題目 Mesothelin (*MSLN*) promoter is hypomethylated in malignant mesothelioma, but its expression is not associated with methylation status of the promoter

（悪性中皮腫では Mesothelin プロモーターは低メチル化状態にある。しかし mesothelin の発現量はプロモーターのメチル化状態とは相関していない。）○

#### 論文内容の要旨

（目的）Mesothelin 分子は、正常中皮細胞、悪性中皮腫、卵巣癌、膵臓癌などで高発現している糖タンパク質である。細胞膜に局在し細胞・細胞間認識や細胞接着に関与することが報告されており、新しい腫瘍マーカー分子としても注目されている。しかし、組織・細胞レベルでの発現のメカニズムには未知の部分が多い。悪性中皮腫各種組織型（上皮型、二相性、肉腫型）、肺癌、非腫瘍性病変における mesothelin プロモーターのメチル化状態を調べ、そのメチル化状態と mesothelin 発現の関連性も検討した。

（方法）症例：各種組織型悪性中皮腫（39例）、肺癌（41例）、炎症性病変（26例）、正常肺組織（12例）の病理組織切片を用いた。免疫組織化学：抗 mesothelin 抗体を使用した。メチル化解析：マイクロディセクションを行い、DNA を抽出、bisulfite 処理後、MsSNuPE

（Methylation sensitive single nucleotide primer extension）法によりメチル化解析を行った。放射性同位元素<sup>32</sup>P]dCTP, TTP を用いた primer extension、変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動およびイメージ・アナライザーでのシグナル検出を行い、20カ所の CpG 部位毎にメチル化状態を定量化した。

（結果）1) 中皮腫では、肺癌・非腫瘍性病変・正常肺組織に比較して特異的に mesothelin プロモーターが低メチル化状態にあった。Mesothelin 発現が陽性である上皮型中皮腫も陰性である肉腫型も mesothelin プロモーターは低メチル化状態であった。2) メチル化解析の対象とした20箇所の CpG 部位のうち、中皮腫で特異的に低メチル化状態を示した4箇所を同定した。3) 悪性中皮腫、肺癌、非腫瘍性病変、正常肺組織を合わせて解析すると、mesothelin プロモーターのメチル化状態と、mesothelin 発現状態の間に相関を認めた。

（考察）肉腫型中皮腫では mesothelin プロモーターが低メチル化状態であるにもかかわらず、その発現レベルが低い理由は不明である。最近、mesothelin の3'非翻訳領域に miRNA のターゲットとなる配列があること、およびその配列に一塩基多型があることが報告された。今後、中皮腫組織における miRNA 発現状態および上記一塩基多型の有無を調べる予定である。