

AYA 世代の成人癌：エピゲノム不安定性からの挑戦

国立がん研究センター 研究所 エピゲノム解析分野 分野長

うしじま としかず
牛島 俊和

AYA がんには、乳幼児期の腫瘍が遅れて発生したもの、骨腫瘍など AYA 期に特徴的なもの、成人のがんが早期に発生したものが含まれる。胃がん・子宮頸がん・乳がんなど成人のがんが AYA 期に発生した場合、加齢後に発生した場合に比べて悪性度が高いことが多い。これらのがんには、*H. pylori* 感染・パピローマウイルス感染・エストロゲン曝露など環境要因の影響が大きく、幼少期に曝露した場合とその後曝露した場合とで影響が異なる可能性が考えられる。

我々は、*H. pylori* に感染した若年者と高齢者の胃粘膜について、DNA メチル化異常の誘発の程度をゲノム網羅的に解析した (図)。若年者と高齢者とでメチル化され易さが異なるゲノム領域が存在し、若年者でよりメチル化され易いプロモーター領域 CpG アイランドには、*CDH1*, *FAT4* などの重要ながん抑制遺伝子が多く含まれることを見いだした [Yamashita, Clin Epigenetics, 11:191, 2019]。

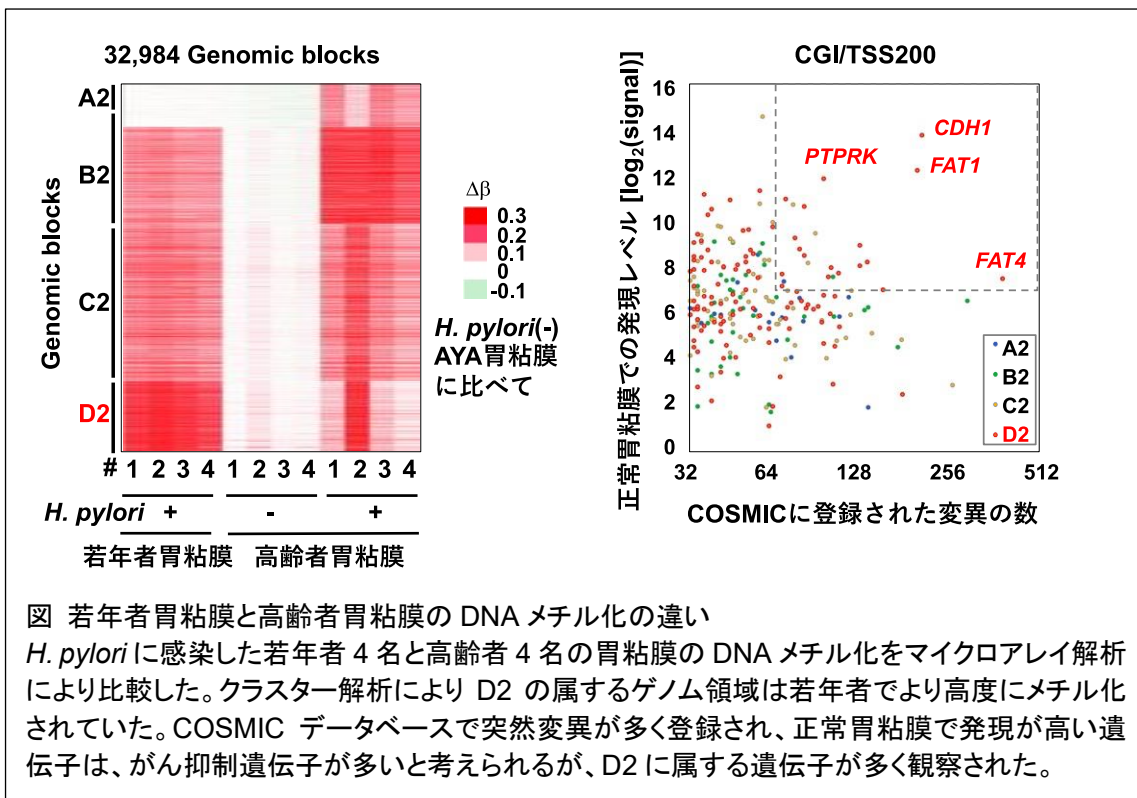


図 若年者胃粘膜と高齢者胃粘膜の DNA メチル化の違い

H. pylori に感染した若年者 4 名と高齢者 4 名の胃粘膜の DNA メチル化をマイクロアレイ解析により比較した。クラスター解析により D2 の属するゲノム領域は若年者でより高度にメチル化されていた。COSMIC データベースで突然変異が多く登録され、正常胃粘膜で発現が高い遺伝子は、がん抑制遺伝子が多いと考えられるが、D2 に属する遺伝子が多く観察された。

若年者の胃粘膜では、なぜ重要ながん抑制遺伝子がメチル化されやすいのかを明らかにするために、3週齢の幼若マウスと12週齢の成体マウスとを用いて胃粘膜上皮からオルガノイドを作成した。幼若マウス由来のオルガノイドは、メディアムからのWNTの除去により急速に死滅、環境への高い反応性が認められた。また、RNA-seqでは、幼少オルガノイドでは *Gkn1*, *Gkn2* などのがん抑制遺伝子、*Moap1* などの apoptosis 関連遺伝子の発現が高く、一方、成体オルガノイドでは *Wnt3a* が発現するようになっていることが認められた。従って、幼少マウスの胃粘膜は、周囲からの刺激に応じた高い可塑性をもつと予測された。

若年者の組織がもつ高いエピゲノム可塑性は、メチル化異常誘発刺激に曝露した際にはエピゲノムの脆弱性として現れる可能性がある。即ち、若年者の胃粘膜では、*H. pylori* による慢性炎症により通常は異常メチル化されない *CDH1*, *FAT4* などの重要ながん抑制遺伝子までもがメチル化されている可能性がある。この仮説の証明のためには、エピゲノム可塑性に重要な遺伝子を解明する必要があり、現在、候補遺伝子の同定を進めている。

(牛島俊和、Yu-yu Liu)