

DNA Methylation of Proximal PLAT Promoter in
Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2020-05-12 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 木戸口, 正典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/10920

学位論文の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏名	きどぐち まさのり 木戸口 正典
学位論文題目	DNA Methylation of Proximal <i>PLAT</i> Promoter in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps（鼻茸を伴う慢性副鼻腔炎における <i>PLAT</i> プロモーターの DNA メチル化について）		
<p>【研究の目的】</p> <p>慢性副鼻腔炎は鼻副鼻腔の局所炎症を特徴とする慢性炎症性疾患のひとつであり、鼻茸の有無によって、鼻茸を合併する慢性副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis with nasal polyps: CRSwNP）と鼻茸を合併しない慢性副鼻腔炎（chronic rhinosinusitis without nasal polyps: CRSsNP）に大別される。CRSwNP は薬物治療に抵抗性で術後再発率も高く、成人発症の気管支喘息との関連も指摘されている。以前、CRSwNP の鼻茸における tissue-type plasminogen activator（t-PA、遺伝子名 <i>PLAT</i>）の発現低下と過剰なフィブリン沈着を報告しているが、鼻茸における t-PA 発現低下のメカニズムは未だ不明な点が多い。</p> <p>遺伝子発現は、DNA メチル化やヒストンアセチル化などエピジェネティックな変化の影響を強く受けている。一般的に、プロモーター領域における CpG 部位の DNA メチル化は転写調節における重要な役割を果たすとされる。近年、DNA メチル化は気管支喘息、アスピリン喘息、アレルギー性鼻炎など気道アレルギー疾患との病態関連が指摘されている。<i>PLAT</i> の DNA メチル化による遺伝子調整メカニズムは、他の組織において報告されており、特にプロモーター周辺領域が発現調節と関連している。</p> <p>本研究では、鼻茸における <i>PLAT</i> プロモーター周囲領域の DNA メチル化が発現調節と関連しているのではないかと考え、鼻茸組織における <i>PLAT</i> プロモーター領域のメチル化と遺伝子発現との関連について検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>福井大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科において、CRSwNP 患者に対する内視鏡下鼻副鼻腔手術時に鼻茸と下鼻甲介を採取した。鼻茸と下鼻甲介検体から、DNA を抽出しバイサルファイト処理を行い、PCR 増幅したのちにパイロシークエンス法によって3か所の CpG 部位（-618、-121、-105）のメチル化率を測定した。</p> <p>鼻茸と下鼻甲介の一部を保存液に浸透させ液体窒素で凍結したのちに、マルチビーズショッカー®（安井機器）によって粉碎し、RNA を抽出した。抽出した RNA は逆転写したのちに、定量リアルタイム PCR 法により遺伝子発現量を測定した。</p> <p>【結果】</p> <p>CRSwNP 患者 20 名の鼻茸と下鼻甲介の <i>PLAT</i> プロモーター領域のメチル化率を計測したところ、全ての CpG 部位において、鼻茸が下鼻甲介より有意にメチル化率が高かつ</p>			

た (618 CpG: $81.3 \pm 4.4\%$ vs $74.2 \pm 3.4\%$, $P < 0.001$; 121 CpG: $28.6 \pm 7.0\%$ vs $23.7 \pm 7.9\%$, $P = 0.020$; 105 CpG: $31.6 \pm 7.5\%$ vs $24.7 \pm 8.5\%$, $P = 0.004$)。次に、メチル化率を測定した鼻茸と下鼻甲介 20 検体の一部から抽出した RNA を用いて遺伝子発現量を測定したところ、鼻茸では下鼻甲介より有意に *PLAT* 発現量が低値であった ($P < 0.001$)。さらに、鼻茸と下鼻甲介におけるメチル化変化率と遺伝子発現量変化率との相関をそれぞれ 3 か所の CpG において計測したところ、全ての CpG 部位でメチル化変化率と遺伝子発現量変化率との間に負の相関傾向を認めた (618 CpG: $r = -0.65$, $P = 0.002$; 121 CpG: $r = -0.36$, $P = 0.12$; 105 CpG: $r = -0.30$, $P = 0.20$)。

【考察】

本研究では、鼻茸における *PLAT* プロモーター領域の高メチル化と遺伝子発現の低下が確認された。t-PA はプラスミノゲンを活性化プラスミンへ変換する酵素であり、活性化プラスミンはフィブリン分解を促す。鼻茸では *PLAT* 発現量が低く、不十分な活性化プラスミンのために過剰なフィブリン沈着が引き起こすとされる。*PLAT* プロモーター領域の高メチル化が遺伝子発現の低下を引き起こし、鼻茸における凝固線溶系の異常を引き起こしている可能性が示唆された。

【結論】

本研究において、CRSwNP 患者の鼻茸における *PLAT* プロモーター領域の高メチル化と遺伝子発現の低下を見出した。*PLAT* の DNA メチル化は鼻茸の形成に関与している可能性があり、鼻茸の新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

- 備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。
- 2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度にまとめタイプ等で印字すること。
- 3 図表は、挿入しないこと。