Prognostic implications of CpG island hypermethylator phenotype in colorectal cancers
Virchows Arch (2009) 455:485–494

colorectal carcinogenesis

1. chromosomal instability (CIN)
2. microsatellite instability (MSI)
3. epigenetic instability

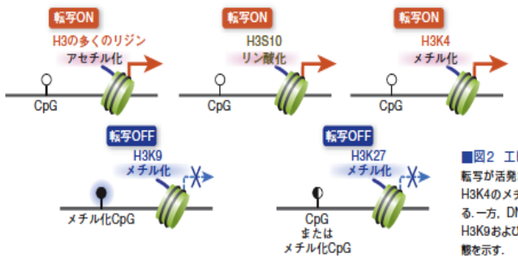
染色体不安定性 chromosomal instability（CIN)

癌や先天性疾患において染色体の数の異常、欠失、転座など広範囲にわたる染色体の構造異常。その原因として、中心体の過剰が、無秩序な多極性紡錘体構造の形成を誘導して、染色体の分離異常と非対称的な細胞分裂を促進すると考えられていた。しかし、現在では過剰な中心体が集まって適切な二極性紡錘体が形成された後に動原体と微小管の異常な結合が残り、染色体分離異常が生じやすくなると考えられている。Nature 460, 7252 (Jul 2009)

マイクロサテライト不安定性（Microsatellite Instability：MSI）細胞では、細胞分裂にともなう DNA 複製時に塩基の不対合（ミスマッチ）がある場合、ミスマッチ修復機構が働いて、それを修復する。この修復機能は、ミスマッチ修復遺伝子である MLH1、MSH2、MSH6 などになっている。DNA の中で 1 ～数塩基の塩基配列が繰り返すマイクロサテライトは、DNA 複製時に繰り返し回数（反復回数）のエラーが生じやすい部分。ミスマッチ修復機構の機能低下によって腫瘍部位と非腫瘍部位でマイクロサテライトの反復回数に違い（ばらつき）が生じること。

エピジェネティクスの機構

1. DNA のメチル化
2. ヒストンの翻訳後修飾（アセチル化，リン酸化，メチル化，ユビキチン化，ADP リボース化）
3. DNA とタンパク質の複合体であるクロマチン



■図2 エピジェネティックコードとその意義
転写が活発な遺伝子は，ヒストンの高アセチル化，H3K4のメチル化，H3S10のリン酸化などが見られる．一方，DNAの高メチル化，ヒストンの低アセチル化，H3K9およびH3K27のメチル化は遺伝子転写の抑制状態を示す．

がんとメチル化の歴史 1983 年に大腸癌組織でゲノムワイドな DNA の「低メチル化」が生じていることが報告
DNA の低メチル化により癌遺伝子の発現が増強し，その結果として発癌に至るという仮説
しかし、H-RAS 遺伝子の低メチル化による遺伝子発現の増強が発癌の原因となりうることは説明できない
網膜芽細胞種が，タンパク質コード領域における塩基変異による質的な変化に加えて、遺伝子プロモーター領域の高メチル化によりプロモーター活性が低下し，その結果，量的に不活性化され，発癌する

表1 癌細胞で高メチル化を受ける遺伝子

遺伝子	遺伝子の役割
RB	細胞周期
p16	細胞周期
$p14^{ARF}$	細胞周期、アポトーシス
hMLH1	DNA 修復
VHL	血管新生
E-cadherin	細胞接着

癌と DNA のメチル化の関わり

①ゲノム全体の CpG メチル化の低下が染色体不安定性を増大すること
②プロモーター領域の高メチル化によって，癌抑制遺伝子の発現が抑制されること
③メチル化シトシンからチミンへの自然変換が遺伝子の変異の 30%度を占めること

表2 正常細胞と癌細胞の DNA メチル化パタンの違い

	正常細胞	癌細胞
ゲノム全体	メチル化	低メチル化
特異的遺伝子（癌抑制遺伝子等）のプロモーター領域	低メチル化	高メチル化

反復配列を含む非コードのゲノム領域と遺伝子のプロモーター領域とは DNA のメチル化の制御機構が異なる

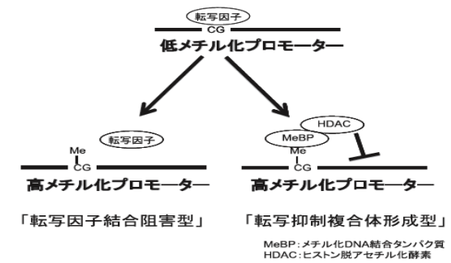
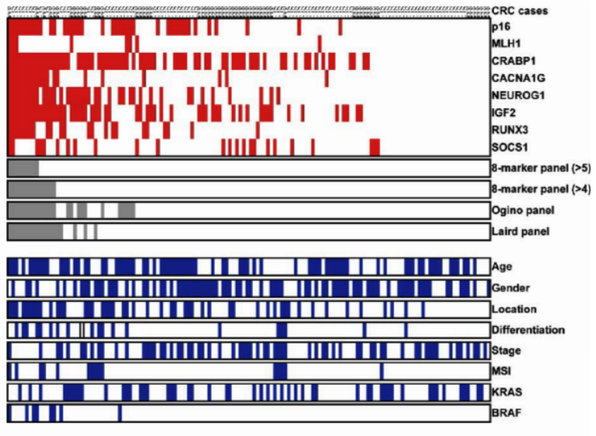


図2 DNA の高メチル化による転写抑制機構

大腸癌の解析

遺伝子プロモーターの CpG アイランドが高メチル化される形質は CIMP（CpGisland methylator phenotype）と呼ばれ，CIMP-high のグループと CIMP-low のグループに分類
①CIMP-high の癌は，高メチル化による MLH1 遺伝子の不活化とマイクロサテライト不安定性があり，BRAF の変異が多い
②CIMP-low の癌では，K-ras の変異が多く，染色体異常の頻度が高い
しかし、報告により予後などが非常に異なる。

We analyzed 320 cases of CRCs
CIMP status using the MethyLight assay.
With methylation of five or more markers among eight markers examined, CIMP+ tumors were significantly associated with female gender, proximal tumor location, poordifferentiation, nodal metastasis, more advanced cancer, BRAFmutations, MSI, and poor prognosis (all P values <0.05).
CIMP+/MSI− subtype showed the worst clinical outcome (P=0.0003).
However, poor prognosis of CIMP+/MSI− subtype was found to be attributed to BRAF mutation.
In conclusion, the CIMP+/MSI− subtype tends to present with distinct clinicopathological and molecular features and shows the worst clinical outcome among the four molecular subtypes of CRCs.



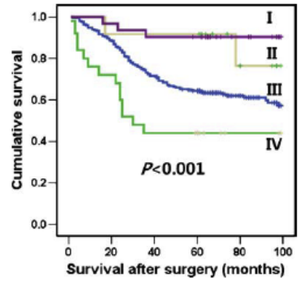


Fig. 2 Kaplan–Meier survival analysis in four molecular subtypes of colorectal cancers (n=318) according to status of CIMP and MSI. *I* CIMP−/MSI+ (n=31), *II* CIMP+/MSI+ (n=12), *III* CIMP−/MSI− (n=250), *IV* CIMP+/MSI− (n=25)

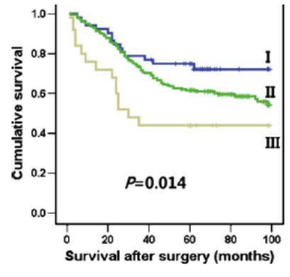


Fig. 3 Kaplan–Meier survival curves in MSI-negative colorectal cancers (n=275) according to CIMP status. *I* CIMP-0, *II* CIMP-low, *III* CIMP-high (or CIMP+). CIMP-low tumor was defined as a tumor with methylation at one to four DNA methylation markers

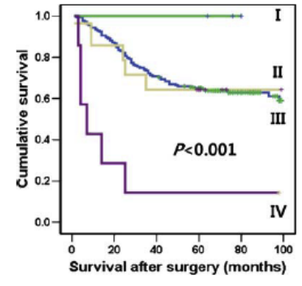


Fig. 4 Kaplan–Meier survival analysis in MSI-negative colorectal cancers (n=236) according to combined CIMP/*BRAF* status. *I* CIMP−/*BRAF*+ (n=3), *II* CIMP+/*BRAF*− (n=14), *III* CIMP−/*BRAF*− (n=212), *IV* CIMP+/*BRAF*+ (n=7)