

令和 3 年 4 月 16 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06990

研究課題名(和文) 卵巣未熟奇形腫の分子遺伝学的解析

研究課題名(英文) Molecular analysis of ovarian immature teratoma

研究代表者

大石 善丈 (Yoshihiro, Ohishi)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：60444824

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣未熟奇形腫は若年者の卵巣に発生する悪性腫瘍である。胎芽期神経外胚葉成分が悪性度を規定する。しかし未熟奇形腫の遺伝子異常は明らかでない。一方で、この胎芽期神経外胚葉成分への分化を主体とする小児脳腫瘍の遺伝子異常として19q13.42増幅がすでに明らかにされている。我々は未熟奇形腫の神経外胚葉成分にその異常が認められるかどうかを明らかにしたいと考え、30症例で検討した。FISHによる解析結果は全30例で19q13.42の増幅なしであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣未熟奇形腫は若年者の卵巣に発生する胚細胞性腫瘍に属する悪性腫瘍である。奇形腫成分である胎芽期の神経外胚葉成分が悪性度を規定し、転移再発をきたす。しかし未熟奇形腫の腫瘍発生に関わる遺伝子異常は明らかになっていない。一方で、この胎芽期の神経外胚葉成分への分化を主体とする小児脳腫瘍である多層性口ゼットを形成する胎芽性腫瘍は、その遺伝子異常の詳細な情報がすでに明らかにされている。我々はこれらの小児脳腫瘍ですでに明らかとなった遺伝子異常である19q13.42増幅が、未熟奇形腫の神経外胚葉成分に認められないことを明らかにした。小児脳腫瘍と比較する文脈で、卵巣未熟奇形腫の分子異常の一端を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Immature teratoma of the ovary is a malignant tumor that develops in the ovaries of young people. The embryonic neuroectoderm component defines malignancy. However, the genetic abnormality of immature teratoma is not clear. On the other hand, 19q13.42 amplification has already been clarified as a genetic abnormality of pediatric brain tumors that mainly differentiate into the embryonic neuroectoderm component. We wanted to clarify whether the abnormality was found in the neuroectoderm component of immature teratoma, and examined it in 30 cases. The analysis result by FISH was that there was no amplification of 19q13.42 in all 30 cases.

研究分野：病理学

キーワード：未熟奇形腫

1. 研究開始当初の背景

卵巣未熟奇形腫は若年者の卵巣に発生する胚細胞性腫瘍に属する悪性腫瘍である。奇形腫成分である胎芽期の神経外胚葉成分が悪性度を規定し、転移再発をきたす。しかし未熟奇形腫の腫瘍発生に関わる遺伝子異常は明らかになっていない。

一方で、この胎芽期の神経外胚葉成分への分化を主体とする小児脳腫瘍である髄芽腫や多層性ロゼットを形成する胎芽性腫瘍は、形態的には未熟奇形腫の神経外胚葉成分と同一である。またこれらの小児脳腫瘍のもつ遺伝子異常は詳細な情報がすでに明らかにされ、最新の WHO 分類にも反映されている。

このような背景から、我々は胎芽期神経外胚葉成分に分化する小児脳腫瘍ですでに明らかとなった遺伝子異常が、未熟奇形腫の神経外胚葉成分に認められるかどうかを明らかにしたいと考えている。

卵巣未熟奇形腫は内胚葉、中胚葉、外胚葉由来の未熟な胎芽期組織 (embryonic tissue) からなる悪性腫瘍である。

未熟奇形腫の悪性度を規定する未熟な神経外胚葉成分はロゼット形成で特徴づけられ、その量により grading され、grade が高いほど悪性度も高い。また未熟奇形腫から小児脳腫瘍として知られる髄芽腫が発生した報告もある (Gynecol Oncol Rep. 26;13:57-9,2015)。

ロゼット成分の形態像は多層性ロゼットを形成する胎芽性腫瘍と同一である。

2016年に改訂された最新の WHO 脳腫瘍分類では他臓器腫瘍にさきがけて組織学的分類と分子遺伝学的な特徴が統合された分類が採用され、形態学的な特徴だけでなく遺伝子異常の観点からもより純粋な腫瘍群を一つの entity とする努力がなされた。特に embryonal tumor は分子遺伝学的特徴が詳しく解析されている領域であり、それが形態的には同一な未熟奇形腫の神経外胚葉成分で見られるかということは明らかでない。

髄芽腫は病理形態診断下では単一の疾患と考えられてきたが、遺伝子発現プロファイリングの研究結果、臨床病理像、遺伝子染色体異常を総合して 1)WNT 活性化型 2)SHH 活性化型 3)Group 3 4)Group 4 の 4 種類の subgroup に分類されることがコンセンサスとなった。

また SHH 活性化型には TP53 変異を伴うものとそうでないものが含まれることも明らかになった。

Embryonal tumor with multilayered rosettes は 19q13.42 に遺伝子座がある C19MC の増幅を特徴とする。また LIN28A の発現も特異的とされている。

2. 研究の目的

本研究の目的は卵巣未熟奇形腫の遺伝子異常を明らかにすることである。

卵巣未熟奇形腫においてびまん性増殖、あるいはロゼット形成を呈する神経外胚葉成分に、同様の組織像を呈する中枢神経の embryonal tumor で知られている遺伝子異常が存在するかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では卵巣未熟奇形腫の悪性度規定因子であり、かつ小児脳腫瘍 embryonal tumor と形態的に相同である未熟神経外胚葉成分の分子遺伝学的異常が、脳腫瘍ですでに明らかとなっている形態像との関連が未熟奇形腫においても認められるかどうかを明らかにする。以下に研究計画の概略を示す。

未熟奇形腫 33 例を対象とし、HE レビューにて未熟神経外胚葉成分を確認し、解析可能症例数を確認。研究計画書等、倫理審査委員会への申請承認を得る。

小児脳腫瘍 embryonal tumor の分子異常を反映するたんぱく発現を免疫染色で評価

カタニン(WNT)、p53(TP53)、LIN28A

小児脳腫瘍 embryonal tumor で知られている染色体異常を FISH 法で解析
C19MC

4. 研究成果

本研究課題について当施設における臨床研究倫理委員会申請書類を作成し承認を受けた。

研究に必要な試薬、消耗品を購入し、免疫染色、FISH の染色条件を検討し、

19q13.42 に遺伝子座がある C19MC の増幅をみるための FISH の条件設定に苦勞し、時間を要したが至適条件を見出すことができた。未熟奇形腫 immature teratoma 症例は 33 登録あり、FISH/免疫染色が可能だった症例は 30 症例であった。条件設定後に行った免疫染色、FISH の結果は以下の通りである。

LIN28 染色: スコア 0 (0%), 1+ (1-30%), 2+ (31%-60%), 3+ (61%-90%), 4+ (90%<)

score 0(15例), 1+(9例), 2+(4例), 3+(1例), 4+(1例)

beta-catenin: membrane+/nucleus+(1例), membrane+/nucleus+(25例), membrane-/nucleus-

(4例)

p53: 全30例 wild type pattern

FISH: 全30例 19q13.42の増幅なし。

今後は臨床病理像との相関を含めて学会発表、論文発表の予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	山田 裕一 (Yamada Yuichi)		
研究協力者	曲淵 直未 (Magaribuchi Naomi)		
研究協力者	蜂須賀 一寿 (Hachisuga Kazuhisa)		
研究協力者	友延 寛 (Tomonobe Hiroshi)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関