

令和 3 年 4 月 21 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07010

研究課題名（和文）ゲノムインプリンティングからみた卵巣粘液性癌の組織発生の解明

研究課題名（英文）Histogenesis of mucinous ovarian carcinomas: From a viewpoint of genome imprinting

研究代表者

加藤 哲子 (Kato, Noriko)

弘前大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：40312730

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：卵巣粘液性癌のなかに奇形腫由来のものがあるかどうか、外科切除材料を用いてインプリンティング遺伝子のメチル化状態の観点から検討した。卵由来のゲノムのみをもつ卵巣奇形腫においてメチル化状態は実際に母性パターンであったが、このことは奇形腫合併の粘液性癌においても同様であった、一方で、奇形腫非合併の粘液性癌ではメチル化状態は体細胞パターンであった。以上の結果は、卵巣粘液性癌の少なくとも一部は奇形腫由来であることを分子病理学的に支持している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣癌のなかでも特に粘液性癌においては、その由来や組織発生にまだまだ不明な点が多い。いくつかの由来や発生経路が示唆されているが、奇形腫由来の可能性もその1つである。今回の研究は、粘液性癌の少なくとも一部は奇形腫由来であることをゲノムインプリンティングの観点から示したものである。粘液性癌ではいまだ有効な治療が確立されておらず、全般的に予後不良である。今回の結果は、由来や発生経路に応じた粘液性癌の治療や臨床的対応を検討していくうえでの基礎的データとなる。

研究成果の概要（英文）：Methylation profile of imprinted genes was investigated in a series of ovarian teratomas and mucinous carcinomas to verify if some mucinous carcinomas were derived from teratomas. Mature ovarian teratomas showed maternal methylation profile of imprinted genes, being concordant with their parthenogenetic origin. Mucinous carcinomas associated with teratomas also showed maternal methylation profile, whereas those without teratomas showed somatic-type methylation profile. These findings indicate that a subset of mucinous carcinomas originates from teratomas.

研究分野：人体病理学

キーワード：genome imprinting ovary mucinous carcinoma teratoma

1. 研究開始当初の背景

卵巣の粘液性癌は漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌とともに、卵巣上皮性悪性腫瘍の主たる組織型である。これらは長い間、卵巣表層上皮やその封入嚢胞から発生するものと考えられていた。ところがこの考え方は最近、根本から大きく変わってきている。例えば卵巣の高異型度漿液性癌の少なくとも一部は、卵管癌の卵巣への浸潤・転移であることが遺伝性乳癌卵巣癌の研究を通して明らかになった。また、明細胞癌と類内膜癌の多くは、卵巣子宮内膜症由来であることがエクソーム解析による *ARID1A* 遺伝子変異の発見によって裏付けられた。それに対して、粘液性癌の組織発生については未だ多くの謎が残っている。1980~90年代にかけて、粘液性癌のかなりの割合が、実は虫垂をはじめとする消化器からの転移であることが判明した。しかしながら、これら転移を除外した粘液性癌の組織発生は未だ不明である。

化生説 (= 表層上皮や他の上皮性腫瘍の粘液化生とする説) がある一方で、奇形腫説 (= 成熟奇形腫内で粘液上皮が overgrowth し悪性化するという説) がある。粘液性癌を含む卵巣粘液性腫瘍が病変内に時折、成熟奇形腫を合併していることは後者の説を支持する。卵巣粘液性癌の少なくとも一部は、卵細胞 (= 胚細胞) 由来の奇形腫から発生している可能性があるが、その分子病理学的検証はこれまでほとんど行われていない。

2. 研究の目的

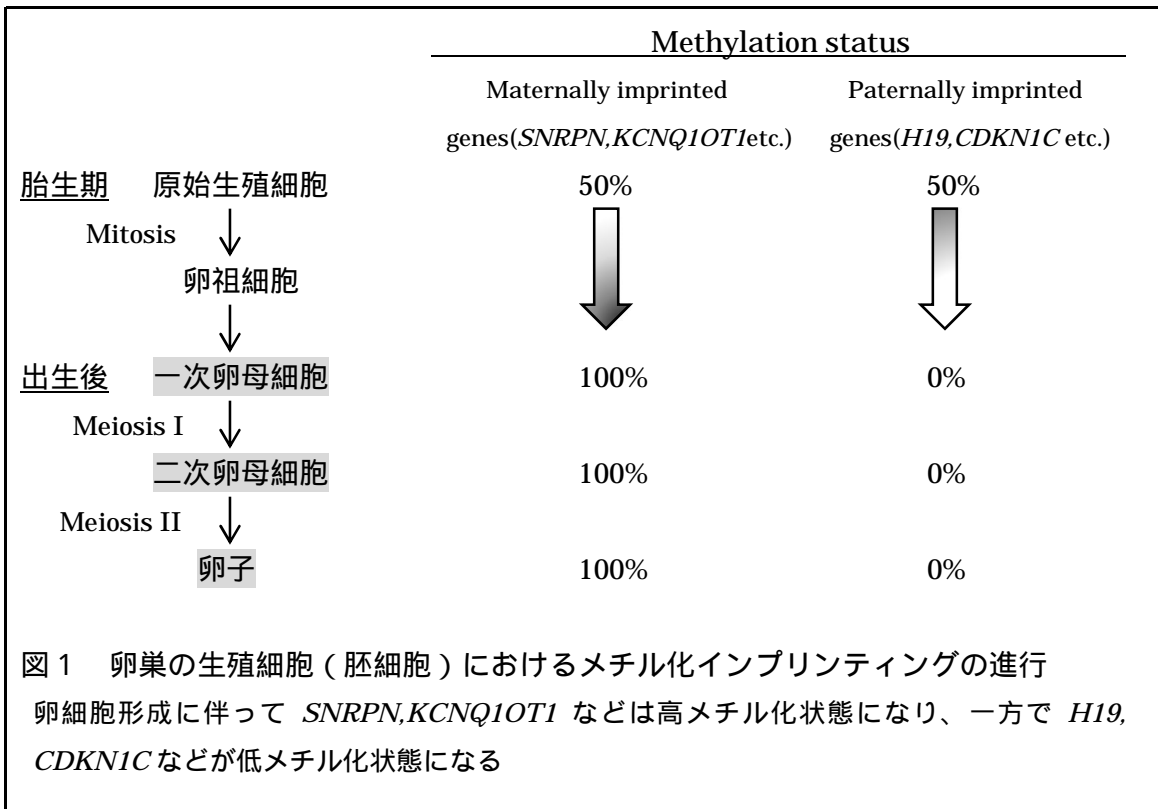
これまで体細胞性腫瘍として位置づけられてきた卵巣粘液性癌のなかに、卵細胞由来の奇形腫から発生しているものがあるかどうかを、卵細胞のゲノムインプリンティングに着目した分子病理学的手法で明らかにする。

3. 研究の方法

ヒトにおいては減数分裂期の卵母細胞および卵子で高度にメチル化され、体細胞でも母方アレルだけが選択的にメチル化されている遺伝子、すなわちメチル化の maternal imprinting を示す遺伝子がいくつか存在する (*SNRPN*, *KCNQ10T1* など)。その逆のケースが paternal imprinting である (*H19*, *CDKN1C* など)。例えば女性における *SNRPN* と *H19* の理論上のメチル化率は、体細胞やそれから生じる原始生殖細胞ではそれぞれ 50% であるが、卵細胞の発生・分化の過程でインプリンティング、アウトプリンティングが進み、卵母細胞や卵子では *SNRPN* が 100%、*H19* が 0% である (図 1)。

卵巣の成熟奇形腫は一次卵母細胞以降のさまざまな段階より生じることから、理論上、ゲノムインプリンティングはすでに高度に進行している (表 1)。これを利用して粘液性癌がもともと卵細胞に由来する腫瘍かどうかを解析することにした。

外科切除材料のホルマリン固定パラフィン包埋切片から腫瘍部分および非腫瘍部分それぞれを採取して DNA を抽出し、methylation-sensitive multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) 解析を行った。



	Methylation status	
	Maternally imprinted genes (<i>SNRPN, KCNQ1OT1</i> etc.)	Paternally imprinted genes (<i>H19, CDKN1C</i> etc.)
体細胞性腫瘍	50 %	50 %
成熟奇形腫	100 %	0 %
粘液性癌	100 % (?)	0 % (?)

表1 卵巣腫瘍におけるメチル化状態の理論値および予測値
出生以降の卵細胞に由来する成熟奇形腫では理論上、*SNRPN*などが高メチル化、*H19*などが低メチル化状態を示す。粘液性癌が奇形腫と同様に卵細胞由来だとすれば、同様のメチル化の偏りが予想される。

4. 研究成果

i) 卵巣成熟奇形腫における MS-MLPA 解析

卵巣成熟奇形腫におけるインプリンティング遺伝子のメチル化状態は理論的には表1の通りであるが、実際にはどうなのか、12例の卵巣成熟奇形腫について検討した。その結果、母性インプリンティング遺伝子、父性インプリンティング遺伝子はそれぞれ高メチル化、低メチル化を示し、理論に沿う結果であった。一方で、対照として検

討した 10 例の全胞状奇胎(= 雄核発生)ではそれぞれ低メチル化、高メチル化を示し、
卵巣奇形腫とは逆のパターンであった。また、7 例の性腺外(縦隔、仙骨部)成熟奇
形腫ではいずれも体細胞型に近いメチル化状態であった。

ii) 卵巣粘液性腫瘍における MS-MLPA 解析

上記の結果に基づき、卵巣粘液性腫瘍(癌および境界悪性)について MS-MLPA 解析を
行った。成熟奇形腫を合併する粘液性腫瘍 7 例では母性、父性インプリンティング遺
伝子がそれぞれ高メチル化、低メチル化を示し、奇形腫と同様のパターンであった。
それに対して奇形腫非合併の粘液性腫瘍 21 例の解析ではその大部分が体細胞型のメ
チル化パターンであった。

以上の結果は、卵巣粘液性腫瘍の少なくとも一部は、卵細胞に由来する奇形腫から
発生することを分子病理学的に支持するものである。ゲノムインプリンティングの解
析は腫瘍組織発生の研究にも有用であり、今後、さまざまなヒト腫瘍での応用が望ま
れる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kato N, Kamataki A, Kurotaki H	4. 巻 34
2. 論文標題 Methylation profiles of imprinted genes are distinct between mature ovarian teratoma, complete hydatidiform mole, and extragonadal mature teratoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mod Pathol	6. 最初と最後の頁 502-507
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41379-020-00668-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔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
連携研究者	鎌滝 章央 (Kamataki Akihisa) (60360004)	弘前大学・医学研究科・助教 (11101)	

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