

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18176

研究課題名(和文) ARID1A遺伝子変異婦人科がんでのメタボローム異常の解析

研究課題名(英文) Metabolic analysis of ARID1A-deficient gynecologic cancer

研究代表者

黒田 高史 (KURODA, TAKAFUMI)

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：70869552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：ARID1AはSWI/SNFクロマチンリモデリング複合体をコードしている。SLC7A11はグルタチオン代謝に重要な役割を果たし、癌の増殖、進行、転移、多剤耐性に関与する。卵巣明細胞癌、類内膜癌、高悪性度漿液性卵巣癌について、免疫組織化学的解析を実施した。ARID1A陰性率は、OCCCで50%、ENOCで40%、HGSCでは0%であった。OCCCでARID1A発現が消失した患者のうち、SLC7A11が消失した患者は67%、ENOCではSLC7A11が消失した患者が25%であった。本研究によりSLC7A11の発現が低下しているARID1A欠損OCCC患者の関与を示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣明細胞癌はアジアで発生頻度が高いが、予後不良で治療法が確立されていない。ARID1A変異頻度は、卵巣明細胞癌で50%と報告されている。SLC7A11分子はグルタチオン代謝に重要な役割を果たし、癌の進展に関与する。ARID1A変異により卵巣明細胞癌細胞がグルタチオン阻害剤に感受性を示すことが明らかになった。今回の研究の結果、卵巣明細胞癌でARID1A発現が消失した患者のうち、SLC7A11が高頻度で消失していた。SLC7A11の発現が低下しているARID1A欠損OCCC患者の関与を示唆され、ARID1A欠損型OCCCは、グルタチオン阻害剤による治療が有効である可能性がある。

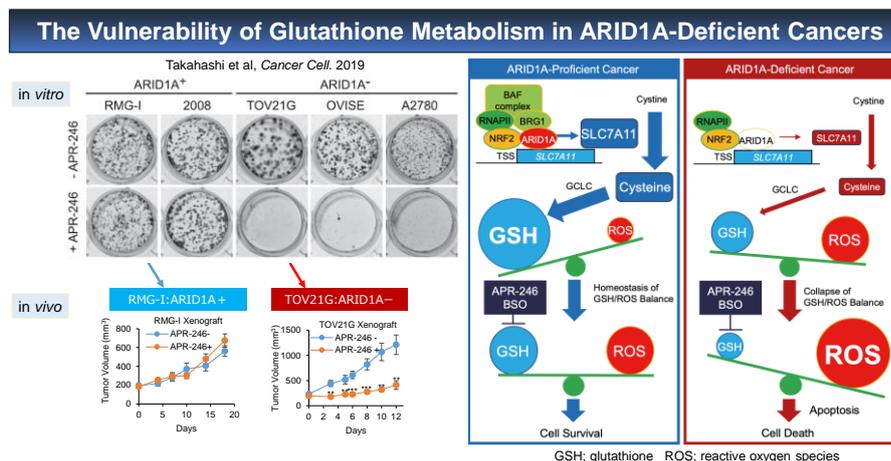
研究成果の概要(英文)：ARID1A encodes the SWI/SNF chromatin remodelling complex; SLC7A11 plays an important role in glutathione metabolism and is critical for cancer growth, progression, metastasis and multidrug resistance. Immunohistochemical analysis was performed on ovarian clear cell carcinomas, endometrial carcinomas and high-grade serous ovarian carcinomas; ARID1A negative rates were 50% in OCCC, 40% in ENOC and 0% in HGSC; among patients with loss of ARID1A expression in OCCC, 67% had loss of SLC7A11 and 25% of patients in ENOC had loss of SLC7A11. This study suggests the involvement of ARID1A-deficient OCCC patients with reduced SLC7A11 expression.

研究分野：婦人科悪性腫瘍 卵巣癌

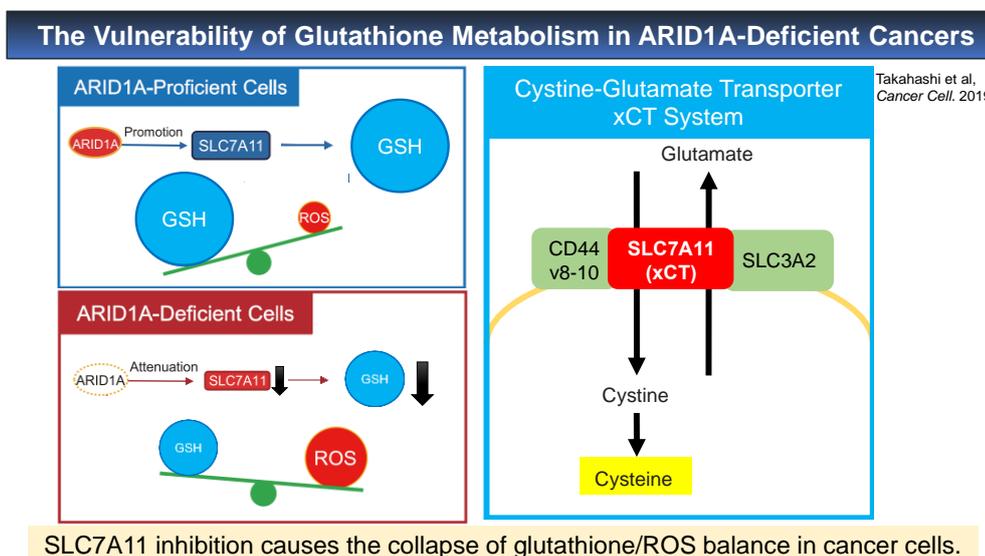
キーワード：卵巣明細胞癌 ARID1A SLC7A11 グルタチオン

1. 研究開始当初の背景

ARID1A は SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体のサブユニットをコードしている。ARID1A の変異頻度は、卵巣明細胞癌 (OCCC) で 50%、卵巣内膜癌 (ENOC) で 30%であった。SLC7A11 にコードされるシスチントランスポーターは、細胞内のグルタミン酸と交換にシステインを細胞に供給する。SLC7A11 分子はグルタチオン代謝に重要な役割を果たし、癌の増殖、進行、転移、多剤耐性に関与することが分かっています。OCCC は欧米と比較し、日本を含むアジアで発生頻度が高いが、進行期は特に予後不良で、標準治療法が確立されていない。最近の研究により、ARID1A の変異により OCCC 細胞がグルタチオン阻害剤に感受性を示すことが明らかになった。



The inhibition of the GSH would be effective for ARID1A-deficient OCCC.



SLC7A11 inhibition causes the collapse of glutathione/ROS balance in cancer cells.

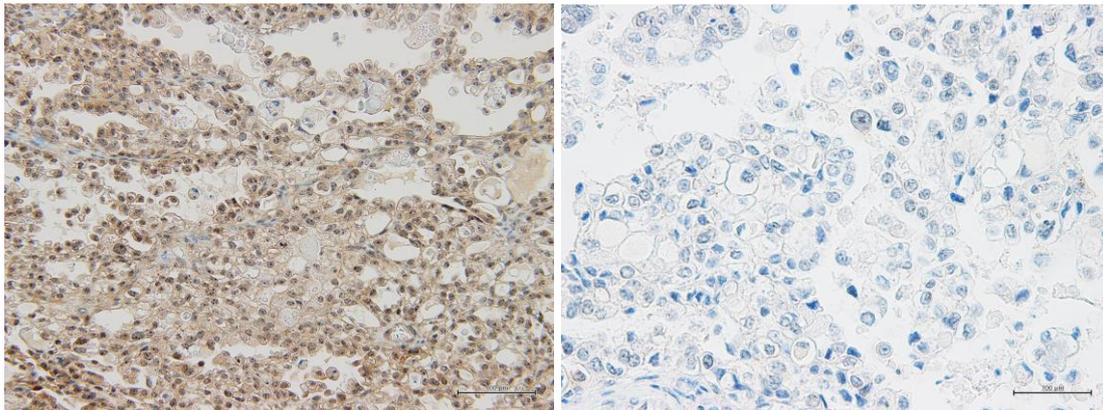
2. 研究の目的

本研究では、ARID1A 欠損 OCCC 患者の SLC7A11 の発現を調査することを目的とした。

3. 研究の方法

OCCC30 例、ENOC10 例、高悪性度漿液性卵巣癌 (HGSC) 12 例を含む 52 例の卵巣癌について、免疫組織化学的解析を実施した。染色強度と ARID1A と SLC7A11 の発現の関連性を算出した。腫瘍内で核の免疫反応が完全に消失しているものを ARID1A の発現消失とし、核で確実に染色されるものを発現保持とした。腫瘍の細胞質における SLC7A11 の免疫反応性は、なし/局所的 (0%-50%) またはびまん性 (60%-100%) に分類した。また、発現解析としてデータベースと細胞株での qPCR を行った。

Histopathological Features of SLC7A11 Immunostaining



Retained

Loss

- Formalin-fixed, paraffin-embedded tumor samples obtained from initial surgery of ovarian cancer patients were deparaffinized, and representative whole 4mm-thick sections were analyzed by immunohistochemistry (IHC).
- Tumor sections were stained using antibodies against SLC7A11 (ab37185).

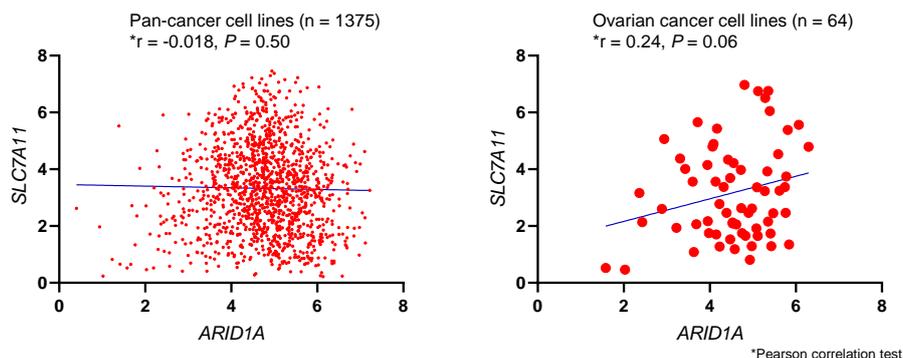
Ovarian Cancer Clinical Samples Used for IHC

	OCCC	ENOCa	HGSC
Number of cases	30	30	12
Median age (range)	47 (27–74)	53 (26–75)	55 (41–78)
Stage			
I/II	30	28 (93%)	0
III/IV	0	2 (7%)	12
Grade			
G1/2		25 (83%)	
G3		5 (17%)	

4. 研究成果 ARID1A 免疫染色陰性率は、OCCC で 50%、ENOC で 40%、HGSC では 0%であった。OCCC で ARID1A 発現が消失した患者のうち、SLC7A11 が消失した患者は 15 人中 10 人 (67%)、ENOC では SLC7A11 が消失した患者が 4 人中 1 人 (25%) であった。

Expression of ARID1A and SLC7A11 by Quantitative PCR from Database

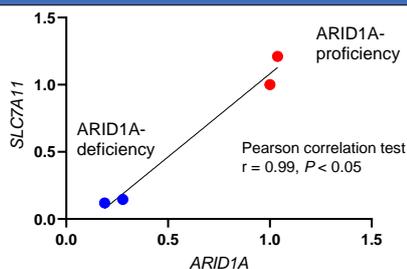
DepMap: The Cancer Dependency Map Project at Broad Institute
<https://depmap.org/portal/>



There was a marginal correlation in ovarian cancer cell lines.

Expression of ARID1A and SLC7A11 by Quantitative PCR in Four Cell Lines

We performed qPCR in endometriosis-related ovarian cancer cell lines.



Cell line	OVISE	HAC2	RMG-1	2008
Validated histological type	OCCC	OCCC	OCCC	ENOCa
ARID1A variant	Q543fs*	Q1430*/R1721fs	WT	WT
SLC7A11 variant	WT	Not evaluated	WT	Not evaluated

cBioPortal for Cancer Genomics <https://www.cbioportal.org/>
Huntsman et al, *PLoS ONE*. 2013

ENOCa:
Endometrioid ovarian carcinoma

Four ovarian cancer cell lines were confirmed the correlation statistically.

IHC Results of ARID1A and SLC7A11 in Clinical Samples

	OCCC	ENOCa	HGSC
Number of cases	30	30	12
ARID1A			
Retained	15 (50%)	21 (70%)	12 (100%)
Loss	15 (50%)	9 (30%)	0 (0%)
SLC7A11			
Retained	11 (37%)	20 (67%)	9 (75%)
Loss	19 (63%)	10 (33%)	3 (25%)

SLC7A11	OCCC	ENOCa	P value**
Retained	5 (33%)	6 (67%)	0.11
Loss	10 (67%)	3 (33%)	

**Chi-square test

SLC7A11 loss were observed in 10 of 15 cases (67%) with ARID1A-deficient OCCC.

本研究は、SLC7A11 の発現が低下している ARID1A 欠損 OCCC 患者の関与を示唆するものであり、ARID1A 欠損型 OCCC は、グルタチオン阻害剤による治療が有効である可能性がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Junki Ohnishi, Takafumi Kuroda, Kazuaki Takahasi, Daito Noguchi
2. 発表標題 Low expression of SLC7A11 in ARID1A-deficient ovarian clear cell carcinoma
3. 学会等名 第73回 日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------