

様 式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 6 年 6 月 28 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K18202

研究課題名（和文）卵巣明細胞癌遺伝子パネルを用いた卵巣明細胞癌の分子生物学的分類と個別化治療の確立

研究課題名（英文）Molecular classification and personalised treatment for ovarian clear cell carcinoma using the OCCC gene panel

研究代表者

川畑 絢子（Kawabata, Ayako）

東京慈恵会医科大学・医学部・助教

研究者番号：90594573

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は卵巣明細胞癌（OCCC）に特化したがん遺伝子パネル『The Jikei OCCC Oncopanel』を創出し、日本人のOCCC関連遺伝子異常を網羅的に解析した。また、RNAシーケンスによるOCCC遺伝子発現プロファイル、タンパクの免疫組織化学染色、形態学的特徴のデータベースと統合し、OCCCのMolecular subtypeと個別化治療の確立を目指した。OCCC 80例に対し、100遺伝子のDNAターゲットシーケンスを施行した。80例のゲノムプロファイルとタンパクの免疫組織化学染色、形態学的特徴を統合して検討したが、Molecular subtypeを提唱するには至らなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん遺伝子パネル検査が保険収載され、がんゲノム医療が急速に普及している。卵巣癌を対象としたパネルも開発されているが、OCCCに特化したがん遺伝子パネル検査はない。本研究はOCCCに特化したがん遺伝子パネル『The Jikei OCCC Oncopanel』を創出し、日本人のOCCC関連遺伝子異常を網羅的に解析しデータベースを構築する。また、RNAシーケンスによるOCCC遺伝子発現プロファイル、タンパクの免疫組織化学染色、形態学的特徴のデータベースと統合し、OCCCのMolecular subtypeの提唱および個別化治療の確立を目指す。

研究成果の概要（英文）：This study established The Jikei OCCC Oncopanel, specific to ovarian clear cell carcinoma (OCCC), and comprehensively analysed OCCC-related genetic abnormalities in the Japanese population. In addition, The Jikei OCCC Oncopanel is a database of OCCC gene expression profiles by RNA sequencing, immunohistochemistry, and morphological features, and was integrated into the Jikei OCCC Oncopanel to establish OCCC molecular subtypes and individualised treatment. DNA targeted sequencing of 100 genes was performed on 80 OCCC cases. The genomic profiles, immunohistochemical staining of proteins and morphological features of the 80 cases were integrated and examined, but a molecular subtype could not be proposed.

研究分野：Gynecology

キーワード：卵巣明細胞癌 がん遺伝子パネル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

卵巣明細胞癌 (Ovarian clear cell carcinoma: OCCC) は日本人の発症率が非常に高い (日本: 25% ,欧米: 5-10%) .進行癌は化学療法抵抗性を示し予後不良で,子宮内膜症を基盤に発生する, 血栓塞栓症を併発するなどユニークな臨床病態を呈する.形態学的には,乳頭状,管状嚢胞状,充実胞巣状増殖や,淡明, Hobnail, 好酸性腫瘍細胞など多彩な組織構築,細胞形態を呈する (Kawabata A, et al. Gynecol Oncol. 2017) .分子遺伝学的には, *ARID1A*, *PIK3CA*, *KRAS*, *PTEN*, *BRCA1/2* といった遺伝子変異や, PI3K/AKT/mTOR, VEGF, IL-6/STAT3 経路の活性化が明らかとなり,治療標的として期待されている.しかし, OCCC はバラエティに富み,実臨床において個別化治療の確立には至っていない.

がんの DNA には変異,増幅,欠失といった異常が生じ,エピジェネティックな変化が加わり RNA 発現に影響を及ぼす. RNA からタンパクが作られる際には翻訳後修飾が加わる.がんでは多くの遺伝子に様々な変化が生じ,それぞれが複雑に関連し合っている.次世代シーケンサーの普及により網羅的遺伝子解析研究が進んでいるが,がんの本質を理解するためには, DNA ,RNA ,タンパクの各側面から研究を進める必要がある.

がん遺伝子パネル検査が保険収載され,がんゲノム医療が急速に普及している.卵巣癌を対象としたパネルも開発されているが, OCCC に特化したがん遺伝子パネル検査はない.

2. 研究の目的

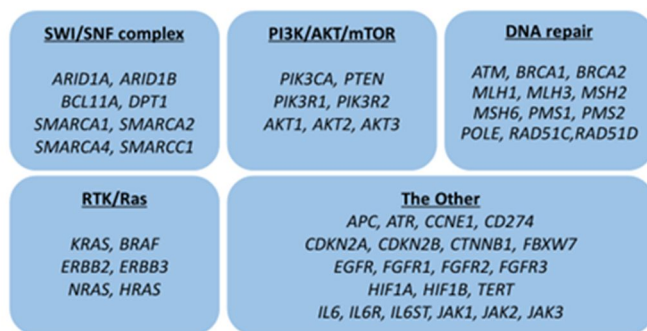
卵巣明細胞癌 (OCCC) に特化したがん遺伝子パネル『The Jikei OCCC Oncopanel』を創出し,日本人の OCCC 関連遺伝子異常を網羅的に解析した.また, RNA シーケンスによる OCCC 遺伝子発現プロファイル,タンパクの免疫組織化学染色,形態学的特徴のデータベースと統合し, OCCC の Molecular subtype と個別化治療の確立を目指した.

3. 研究の方法

(1) The Jikei OCCC Oncopanel を用いた DNA ターゲットシーケンス

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座で行った OCCC の先行研究,また国内外の OCCC における遺伝子解析研究の結果を統合し, The Jikei OCCC Oncopanel に搭載する 100 遺伝子を抽出した.

東京慈恵会医科大学附属 4 病院で外科的に切除され,インフォームドコンセントを得て収集した OCCC 100 例を対象とした. DNA は Formalin fixed paraffin embedded (FFPE) より抽出した. KAPA Hyper Prep Kit (Kapa Biosystems) および SureSelectXT adaptors (Agilent Technologies) でライブラリーを調整した. 遺伝子パネルは, 使用経験のある SureDesign (Agilent Technologies) のカスタムキャプチャーパネルを用い, キャプチャー反応およびシーケンスは, SureSelectXT (Agilent Technologies) および HiSeq4000 (Illumina) で行った.



Candidate genes for The Jikei OCCC Oncopanel

(2) RNA シーケンスによる網羅的遺伝子発現解析

東京慈恵会医科大学附属 4 病院で外科的に切除され,インフォームドコンセントを得て収集した凍結腫瘍組織より RNA を抽出した. TruSeq Stranded Total RNA Sample Preparation Guide (Illumina) でライブラリーを調整し, HiSeq4000 (Illumina) でシーケンスを行った.

(3) 免疫組織化学染色および病理組織学的評価

東京慈恵会医科大学附属 4 病院で外科的に切除され,インフォームドコンセントを得て収集した FFPE を用いて OCCC の免疫組織化学染色 (*ARID1A*, IL-6, *MLH1*, *PMS2*, *MSH2*, *MSH6*, *PD-L1*) を 200 例施行した. また, 組織構築 (Papillary, Tubulocystic, Solid), 細胞形態 (Clear, Hobnail, Oxyphilic), 子宮内膜症および腺線維腫の有無といった病理組織学的特徴を評価した.

(4) OCCC データベースの確立

The Jikei OCCC Oncopanel を用いた DNA ターゲットシーケンスと, DNA シーケンス, RNA 発現解析, 免疫組織化学染色, 形態学的特徴を統合した.

4．研究成果

OCCC に特化したがん遺伝子パネル『The Jikei OCCC Oncopanel』を創出し，日本人の OCCC 関連遺伝子異常を網羅的に解析した．また，RNA シーケンスによる OCCC 遺伝子発現プロファイル，タンパクの免疫組織化学染色，形態学的特徴のデータベースと統合し，OCCC の Molecular subtype と個別化治療の確立を目指した．OCCC 80 例に対し，100 遺伝子の DNA ターゲットシーケンスを施行した．80 例のゲノムプロファイルとタンパクの免疫組織化学染色，形態学的特徴を統合して検討したが，Molecular subtype を提唱するには至らなかった．

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

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