

令和元年9月8日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08688

研究課題名(和文) 卵巣成熟奇形腫に合併する粘液性腫瘍の遺伝学および臨床病理学的解析

研究課題名(英文) Genetic and clinicopathological analysis of ovarian mature teratoma with mucinous tumor components.

研究代表者

長坂 徹郎 (NAGASAKA, TETSURO)

名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授

研究者番号：40262894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：卵巣成熟奇形腫に合併した粘液性腫瘍の一部は、奇形腫由来であることがSTR解析によって明らかになった。それらの免疫組織化学的特徴は、体細胞由来のものと異なっており、免疫組織化学的検索で、ある程度由来が推定できる。STR解析を未熟奇形腫の発生と腹膜神経膠腫症の起源の解明に応用した結果、卵巣未熟奇形腫の多くが第一減数前のヘテロ接合型を示す胚細胞に由来すること。腹膜神経膠腫症が未熟奇形腫に由来することが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣成熟奇形腫に合併する粘液性腫瘍のうち奇形腫由来のものは、腸管由来の粘液性腫瘍に似た臨床病理学的な態度を示し、腹膜偽粘液腫の併発も見られる。体細胞由来の症例と異なる臨床的な態度を示すことから、両者を免疫組織化学的な検索で鑑別することは重要である。また、未熟奇形腫と成熟奇形腫の発生段階が異なる点は、両者の鑑別が困難な症例の診断に応用できると思われる。腹膜神経膠腫症の起源が未熟奇形腫であることは、たとえ膠腫症が成熟した組織を示しても未熟奇形腫のグレードにより異なる態度を示し得ることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：We divided teratomas with mucinous tumor components into two groups by STR analysis. One group is that mucinous tumors are derived from teratoma. The other is occurred independently. We studied the difference immunohistochemically. As the result, some intestinal markers are useful for the differentiation. The cellular origin of immature teratoma remains obscure. We performed analysis of STR and studied the cellular origin of immature teratoma. As the result, we found that almost all ovarian immature teratoma had heterozygous pattern. The cellular origin of gliomatosis peritonei (GP) are still unknown suggested as ovarian teratoma cell themselves if not metaplasia of peritoneal or mesenchymal stem cells. We focused on homozygous loci in immature teratomas associated with GP. As the result, our analysis showed GP is not a metaplastic reaction but arises from immature teratoma.

研究分野：病理学

キーワード：卵巣成熟奇形腫 粘液性腫瘍 STR解析 卵巣未熟奇形腫 腹膜神経膠腫症

1. 研究開始当初の背景

(1) 卵巣に発生する上皮性腫瘍の起源は、

卵巣には上皮組織が存在しないため、様々な可能性が指摘されてきた。卵巣を覆う表層上皮の陥入した嚢胞、子宮内膜症、卵管上皮などが候補に挙げられてきたが、粘液性腫瘍の起源には、奇形腫の上皮成分が候補として挙げられていた。成熟奇形腫と粘液性腫瘍の合併例を経験した際に、奇形腫成分と粘液性腫瘍の組織をマイクロダイセクションし、両者の組織から抽出したDNAを用いて Short tandem repeat (STR) 解析を行えば、粘液性腫瘍の起源が奇形腫成分か、体細胞性か(単独に発生したものか)が判明することを思いつき、実際の症例に応用してみたところ粘液性腫瘍が奇形腫由来であることが分かった。

(2) 成熟奇形腫の起源が第一減数分裂後のホモ接合型を示すことが分かっているのに比べて未熟奇形腫の腫瘍細胞の起源が分かっていない。

(3) 腹膜神経膠腫症は卵巣未熟奇形腫に合併する病態であるが、卵巣腫瘍が未熟な成分で構成されるのに比べて成熟した神経膠組織で構成され、組織像にかい離が見られることから、起源が未熟奇形腫なのか、腹膜組織由来なのか、意見が分かれている。

2. 研究の目的

(1) 成熟奇形腫と粘液性腫瘍の併存した症例を集めて STR 解析により粘液性腫瘍の起源が奇形腫の場合、体細胞由来の場合に分類し、それぞれの組織像の特徴、免疫組織化学的相違、臨床病理学的な相違を明らかにする。

(2) 未熟奇形腫を遺伝学的に解析することにより成熟奇形腫との細胞起源の異同を明らかにする。

(3) 卵巣未熟奇形腫に合併した腹膜神経膠腫症を遺伝学的に解析することにより腹膜神経膠腫症の由来が、未熟奇形腫か腹膜組織かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 卵巣成熟奇形腫と粘液性腫瘍の併存例を STR 解析により粘液性腫瘍が奇形腫由来と体細胞由来に分類する。粘液性腫瘍を腺腫、境界悪性、腺癌に分類し、粘液性腫瘍部を対象として、サイトケラチン CK7, CK20, CDX2, MUC1, MUC2, MUC5AC, MUC6 などの抗体を用いて免疫組織化学的に検討した。同時に臨床データの解析から免疫組織化学的な相違を解析する。

(2) 卵巣未熟奇形腫 9 例(うち 1 例は卵黄嚢腫瘍を併発した未熟奇形腫)および未熟組織を含む成熟奇形腫 1 例から奇形腫成分として軟骨素子Kを体細胞由来のコントロール組織として卵管、卵巣間質、リンパ球をレーザーキャプチャーマイクロダイセクション(LMD)にて分離し、分離した組織から DNA を抽出、PCR にて増幅後、フラグメント解析ソフトウェアを用いてキャピラリー電気泳動を行い、6 か所のマイクロサテライトマーカーに基づく STR 解析を行い、各組織がホモ接合型を示すのか、ヘテロ接合型を示すのか調べる。

(3) 腹膜神経膠腫症を合併した卵巣未熟奇形腫 6 症例を用いて STR 解析を行う。10 ミクロンに

薄切した組織切片から、腹膜神経膠腫症の組織成分として神経細胞、体細胞由来の組織成分として血管内皮細胞や炎症細胞を LMD にて切り取り、切り取った組織から DNA を抽出する。抽出した DNA における 6 つのサテライトマーカーを PCR にて増幅し、増幅産物をキャピラリー電気泳動にて分離し、フラグメント解析ソフトウェアを用いて解析する。腹膜神経膠腫症の組織成分の接合型が未熟奇形腫と体細胞のどちらのパターンに一致するか検討する。

4. 研究成果

(1) 免疫組織化学染色により、成熟奇形腫由来の粘液性腫瘍の多くは CK7 陰性、CK20 陽性、CDX2、MUC2、MUC5AC 陽性で、腸型の形質を示すものが多かった。奇形腫由来の境界悪性腫瘍では腹膜偽粘液腫を併発する症例も見られた。免疫組織化学染色を行うことにより、成熟奇形腫に併発した粘液性腫瘍の起源を推定できると考えられる。

(2) 卵巣奇形腫 10 症例のうち成熟奇形腫および卵黄嚢腫瘍を併発した症例を含む 9 症例の未熟奇形腫がヘテロ結合を示したが、未熟奇形腫 1 症例がホモ接合型を示した。その結果、卵巣未熟奇形腫の多くは第一減数分裂前のヘテロ接合型を示すことが示唆された。未熟奇形腫に併発した卵黄嚢腫瘍も同様にヘテロ接合からを示す胚細胞に由来することが示唆された。

(3) 未熟奇形腫に合併した腹膜神経膠腫症 6 症例のうち、2 症例がヘテロ接合型、3 症例が混合型、1 症例がホモ接合型を示した。その結果、腹膜神経膠腫症が示す接合性のパターンは、ヘテロ結合を示した 2 症例では体細胞と未熟奇形腫の接合パターンの違いが見られず起源の同定に至らなかったが、その他の 4 症例すべてにおいて未熟奇形腫の接合パターンに一致した。卵巣未熟奇形腫に合併する腹膜神経膠腫症は、体細胞ではなく、未熟奇形腫に由来することが示唆された。

引用文献

① Ohtaki HI, Yamamoto T et al. A powerful, novel, multiplex typing system for six short tandem repeat loci and allele frequency distribution in two Japanese regional populations

Electrophoresis 40 2002, 23 3332-3340

Fujii K Yamashita Y et al Ovarian mucinous tumors arising from mature cystic teratomas-a molecular genetic approach for understanding the cellular origin. Hum Pathol 45, 2014, 717-724

Nagales, FF, Preda O et al . Gliomatosis peritonei natural experiment in tissue differentiation. Int J Develop Biol, 56,2012, 99-974,

Ferguson AW, Katabuchi H et al Glial implants in gliomatosis peritonei arise from

normal tissue, not from the associated teratoma. *Am J Pathol* 159, 2001, 51-55

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計7件)

① Comparison of long-term oncologic outcomes between metastatic ovarian carcinoma originating from gastrointestinal organs and advanced mucinous ovarian carcinoma.

Kajiyama H, Suzuki S, Utsumi F, Yoshikawa N, Nishino K, Ikeda Y, Niimi K, Yamamoto E, Kawai M, Shibata K, [Nagasaka T](#), Kikkawa F.

Int J Clin Oncol.、査読有、2019、 doi: 10.1007/s10147-019-01438-6.

Oncologic outcomes after secondary surgery in recurrent clear-cell carcinoma of the ovary.

Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, Shibata K, [Nagasaka T](#), Kikkawa F.

Int J Gynecol Cancer、査読有、2019、 doi: 10.1136/ijgc-2018-000142.

Oncologic and reproductive outcomes of cystectomy as a fertility-sparing treatment for early-stage epithelial ovarian cancer.

Kajiyama H, Suzuki S, Niimi K, Tamauchi S, Kawai M, [Nagasaka T](#), Shibata K, Kikkawa F.

Int J Clin Oncol.、査読有、2019、 doi: 10.1007/s10147-019-01416-y.

Survival impact of capsule status in stage I ovarian mucinous carcinoma-A multicentric retrospective study.

Kajiyama H, Suzuki S, Yoshikawa N, Kawai M, [Nagasaka T](#), Kikkawa F.

Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol、査読有、2019、 doi:10.1016/j.ejogrb.2019.01.009.

MET amplification in endometrial cancers with clear-cell carcinoma components.

Obata Y, Yamashita Y, Takahashi K, Yasuda K, Kato T, Yasuda M, Naiki-Ito A, Takahashi S, [Nagasaka T](#).

Pathol Int. 査読有、2018、68(6):367-373. doi: 10.1111/pin.12669.

The possible existence of occult metastasis in patients with ovarian clear-cell carcinoma who underwent complete resection without any residual tumours.

Kajiyama H, Suzuki S, Yoshihara M, Nishino K, Yoshikawa N, Utsumi F, Niimi K, Mizuno M, Kawai M, Oguchi H, Mizuno K, Yamamuro O, [Nagasaka T](#), Shibata K, Kikkawa F.

Oncotarget、査読有、2018、9(5):6298-6307. doi: 10.18632/oncotarget.23921.

異型ポリープ状腺筋腫の診断後に子宮摘出を施行した3例の検討
新保 暁子, 長坂 徹郎, 梶山 広明, 吉川 史隆, 藤井 多久磨, 水野 公雄
日本婦人科腫瘍学会雑誌、査読有、2018 36 巻2号 315-322

{学会発表} (計3件)

① 子宮頸部スリガラス細胞癌の1例

三ツ石 知世, 橋村 正人, 長谷川 満, 沼口 靖, 前田 修, 五島 岸子, 長坂 徹郎
共済医学会 2017 年

筋層浸潤が疑われる atypical polypoid adenomyoma の一例
新保 暁子, 長坂 徹郎, 水野 公雄, 藤野 雅彦, 伊藤 雅文, 梶山 広明, 吉川 史隆
日本婦人科腫瘍学会 2017. 年

低悪性度子宮内膜間質肉腫の陽子線を含む集学的治療後に摘出残存腫瘍が神経内分泌癌であった一例
前田 修, 松村 陽子, 近藤 育代, 森谷 鈴子, 市原 周, 伊藤 誠, 長坂 徹郎, 服部 有希子,
岩田 宏満, 荻野 浩幸
日本婦人科腫瘍学会 2016 年

6. 研究組織