

令和 5 年 5 月 12 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17229

研究課題名（和文）MR所見の分子生物学的なアプローチによる卵巣粘液性腫瘍の悪性度診断

研究課題名（英文）Molecular Biology Approach to MR Findings for Grading Ovarian Primary Mucinous Tumors

研究代表者

大彌 歩（Ohya, Ayumi）

信州大学・学術研究院医学系・助教

研究者番号：60837079

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では2つの成果を得た。一つは免疫組織学的手法により卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度の進行に伴って、GlcNAcの発現が低下することを証明したことである。これによって、卵巣原発粘液性腫瘍においてGlcNAcが腫瘍抑制に働いていると考えられた。二つ目は、MRI所見と腫瘍マーカーの所見から、卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度を診断する分類木を作成したことである。これによって、腫瘍内の嚢胞腔の信号が、腫瘍の悪性度診断に重要であることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

糖鎖研究の側面において、本研究の結果は卵巣原発粘液性腫瘍においてもGlcNAcの発現が悪性度と関係していることが明らかとなり、GlcNAcの喪失が腫瘍進展を促進することから、GlcNAcが腫瘍抑制に働いていることが示唆された。また、病理診断において、GlcNAcの減少が卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度診断に補助的に使えることが示された。また、画像診断の分野においても、卵巣原発粘液性腫瘍内の嚢胞腔の信号が悪性度と強い相関があることが判明し、腫瘍マーカー所見との組み合わせによる分類木により、卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度診断が簡単にできるようになった。

研究成果の概要（英文）：Two results were obtained in this study. First, immunohistological analysis demonstrated that the expression of GlcNAc decreased with the progression of the malignancy of primary ovarian mucinous tumors. This suggests that GlcNAc acts as a tumor suppressor in primary ovarian mucinous tumors.

Second, based on the findings of MRI and tumor markers, a classification tree was developed to diagnose the grade of primary ovarian mucinous tumor. This revealed that the intensity of the cysts within the tumor is important for the diagnosis of tumor grade.

研究分野：婦人科領域画像診断

キーワード：卵巣原発粘液性腫瘍 GlcNAc 糖鎖 MRI 分類木

1. 研究開始当初の背景

卵巣原発粘液性腫瘍は術前の悪性診断が難しい腫瘍の一つである。MRI で様々な所見について卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度と関係が述べられていたが、完全な悪性度予測には至っていなかった。そのため、卵巣原発粘液性腫瘍のより良い従前悪性度診断が求められていた。一方、糖鎖研究の側面では、コア蛋白である MUC6 の O-グリカンに付加される GlcNAc が喪失すると、癌が自然に発生することがノックアウトマウスでの研究で判明し、ヒトの胃癌、胆道腫瘍、膵腫瘍、子宮頸部腫瘍においても、悪性度の進展に伴い、GlcNAc の発現が低下することが分かった。卵巣原発粘液性腫瘍においても GlcNAc の発現があることが分かっており、もし、MR 画像で GlcNAc の発現の有無を知ることができれば、より正確な悪性度診断が可能となると考えられた。

2. 研究の目的

卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度と GlcNAc の発現形式の関係を明らかにする
 卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度と MR 所見との関係を明らかにする
 卵巣原発粘液性腫瘍において、MR 所見から GlcNAc の発現形式を予想し、より正確な悪性度診断ツールを作る

3. 研究の方法

信州大学医学部附属病院で手術された卵巣原発粘液性腫瘍約 100 例に対し、免疫組織学的手法を用いて、コア蛋白である MUC2、MUC5AC、MUC6、糖鎖である GlcNAc の発現について、腫瘍の悪性度との関係を調べる。

信州大学医学部附属病院で手術された卵巣原発粘液性腫瘍約 100 例に対し、術前の MRI から、嚢胞内容の信号、大きさ、壁に結節の有無などの画像所見、術前の腫瘍マーカー所見(CEA、CA19-9、CA125)と腫瘍の悪性度と関係を調べる。

免疫組織学的検討の結果と MR 所見の解析結果を合わせ、術前の画像所見から GlcNAc の発現が予想可能か検討する。

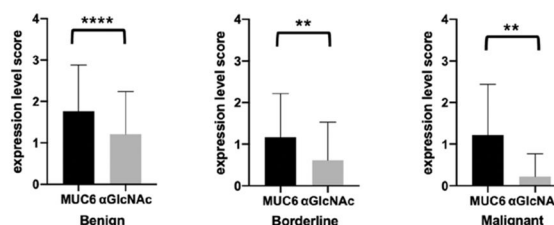
4. 研究成果

本研究ではまず、免疫組織学的手法を用いて、卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度とムチンコア蛋白、GlcNAc の発現形式を調べた。すると、悪性度が進行するにつれて、MUC6 と GlcNAc の発現が低下することが分かった。特に GlcNAc の低下が顕著であった。また、悪性度による MUC6 発現と GlcNAc の発現の関係をみると、GlcNAc の発現は MUC6 にの発現に比較して優位に低下していた。この結果より、卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度の進展に MUC6 からの GlcNAc 喪失が深く関係しており、GlcNAc が腫瘍抑制に働いている可能性が示唆された。この結果については、Acta Histochemica et Cytochemica 誌に論文として掲載された(Ayumi Ohya et al. Decreased Gastric Gland Mucin-specific O-glycans Are Involved in the Progression of Ovarian Primary Mucinous Tumours. Acta Histchem. Cytochem. 54: 115-122, 2021)。

Table 1. Expression of MUC proteins and αGlcNAc in OPMT

Tumor grade	Benign	Borderline	Malignant
Number of areas	104	55	18
MUC2			
Positive rate, n (%)	67 (64.42%)	38 (69.09%)	10 (55.56%)
Average expression level score	1.346	1.436	0.8889
MUC5AC			
Positive rate, n (%)	104 (100%)	55 (100%)	18 (100%)
Average expression level score	3.846	3.927	3.667
MUC6			
Positive rate, n (%)	83 (79.81%)	34 (61.82%)	10 (55.56%)
Average expression level score	1.769*	1.164*	1.222
αGlcNAc			
Positive rate, n (%)	68 (65.38%)**	20 (36.36%)**	3 (16.67%)**
Average expression level score	1.212**	0.6182**	0.2222**

* Significant difference in MUC6 expression level score between benign and borderline ($p < 0.01$).
 ** Significant difference in αGlcNAc-positive rate and expression level score between benign and borderline ($p < 0.01$) and between benign and malignant ($p < 0.01$).
 αGlcNAc, α1,4-linked N-acetylglucosamine; OPMT, ovarian primary mucinous tumor.



次に卵巣原発粘液性腫瘍において、MR所見および腫瘍マーカーと悪性度との関係について調べた。その結果、腫瘍内の嚢胞腔がT2強調像で低信号を呈し、かつT1強調像で高信号を呈する

場合、境界悪性や悪性の可能性が高いことが判明した。

Table 2 Relationship between the tumor grades and magnetic resonance imaging findings

MRI findings	Tumor grade	Positive (%)	Negative (%)		p value ^a
Honeycomb	Benign	14 (26.4%)	39 (73.6%)]****b	<0.0001
	Borderline	18 (75.0%)	6 (25.0%)		
	Malignant	15 (83.3%)	3 (16.7%)		
Stained-glass pattern	Benign	26 (49.1%)	27 (50.9%)]***b	0.0004
	Borderline	21 (87.5%)	3 (12.5%)		
	Malignant	16 (88.9%)	2 (11.1%)		
Mural nodules or solid components	Benign	2 (3.8%)	51 (96.2%)]****b	<0.0001
	Borderline	1 (4.2%)	23 (95.8%)		
	Malignant	9 (50%)	9 (50.0%)		
Signal intensity of the cyst (T1-hypo/T2-hyper)	Benign	49 (92.5%)	4 (17.5%)		0.3111
	Borderline	21 (87.5%)	3 (12.5%)		
	Malignant	18 (100%)	0 (0%)		
(T1-hyper/T2-hyper)	Benign	27 (50.9%)	26 (49.1%)]****b	0.0002
	Borderline	23 (95.8%)	1 (4.2%)		
	Malignant	15 (83.3%)	3 (16.7%)		
(T1-hyper/T2-hypo)	Benign	7 (13.2%)	46 (86.8%)]****b	<0.0001
	Borderline	17 (70.8%)	7 (29.2%)		
	Malignant	13 (72.2%)	5 (27.8%)		
(T1-hypo/T2-hypo)	Benign	1 (1.9%)	52 (98.1%)		0.7079
	Borderline	1 (4.2%)	23 (95.8%)		
	Malignant	1 (5.8%)	17 (94.2%)		

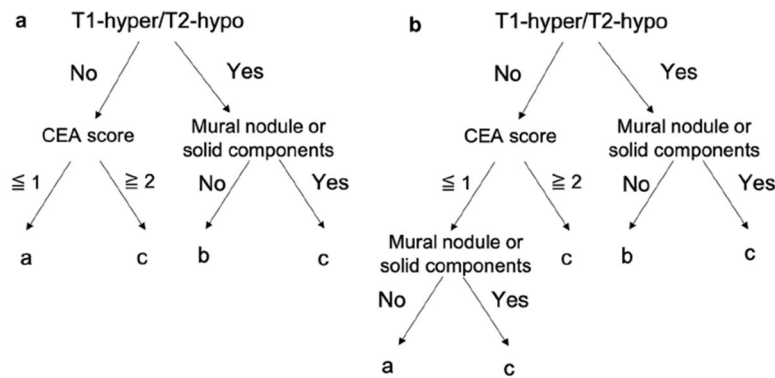
MRI magnetic resonance imaging

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

^a p value obtained by the Kruskal–Wallis test

^b p value obtained by Dunn’s multiple comparison test

そして、単変量解析にて有意となった画像所見、腫瘍マーカー所見を合わせ、悪性度診断のための分類木を作成するに至った。この結果については、Abdominal Radiology誌に論文として掲載された(Ayumi Ohya et al. Useful preoperative examination findings to classify the grade of ovarian primary mucinous tumor. Abdominal Radiology. 46: 2393-2402, 2021)



その後、MRIにて腫瘍内の嚢胞腔の信号が悪性度に関係していることから、嚢胞内の信号からムチン発現、GlcNAcの発現パターンを予想できないか、模索したが、解析のための症例数が足りず、現在も症例の蓄積を行っているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Ayumi Ohya, Fumihito Ichinohe, Hisanori Matoba, Hisanori Kobara, Yasunari Fujinaga	4. 巻 46
2. 論文標題 Useful preoperative examination findings to classify the grade of ovarian primary mucinous tumor	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Abdominal Radiology	6. 最初と最後の頁 2393-2402
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00261-020-02918-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ohya A, Matoba H, Fujinaga Y, Nakayama J.	4. 巻 54
2. 論文標題 Decreased Gastric Gland Mucin-specific O-glycans Are Involved in the Progression of Ovarian Primary Mucinous Tumours.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Histochemica et Cytochemica	6. 最初と最後の頁 115-122
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1267/ahc.21-00032	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 大瀧 歩
2. 発表標題 卵巣原発粘液性腫瘍の悪性度に関するムチンコア蛋白と GlcNAcの発現意義
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大瀧 歩
2. 発表標題 卵巣原発粘液性腫瘍の分類木による悪性度診断
3. 学会等名 第20回 JSAWI
4. 発表年 2019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
---------	---------