

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 4 月 15 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06921

研究課題名（和文）卵巣奇形腫におけるゲノムインプリンティング異常と分化成熟度の関係性の解明

研究課題名（英文）Difference in genome imprinting between mature and immature ovarian teratomas

研究代表者

加藤 哲子（Kato, Noriko）

弘前大学・保健学研究科・教授

研究者番号：40312730

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）：卵巣奇形腫は卵子由来のゲノムのみをもつため、成熟奇形腫におけるインプリント遺伝子のメチル化状態は母性パターンである。未熟奇形腫におけるメチル化状態はどうか、外科切除材料を用いて検討した。未熟奇形腫においても概ね母性パターンであったが、一部のインプリント遺伝子にメチル化異常がみられた。このことは、卵巣未熟奇形腫におけるゲノムインプリンティングには部分的な逸脱があることが示唆している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

卵巣未熟奇形腫はES/iPS細胞を免疫不全マウスに移植した時にできる奇形腫と組織学的に類似する。ES/iPS細胞を用いた再生医療では、移植細胞のゲノム・エピゲノムの不安定性および腫瘍化のリスクを伴い、奇形腫の形成はその代表である。今回、卵巣未熟奇形腫で得られた知見は、ES/iPS細胞由来の奇形腫におけるエピゲノム異常を解明し、その制御を目指すうえでの基礎的データとなる。

研究成果の概要（英文）：Ovarian teratomas contain only maternal genomes. Concordantly, mature ovarian teratomas show maternal methylation pattern of imprinted genes. In the present study, methylation profile of imprinted genes was investigated in a series of immature ovarian teratomas. Overall, immature ovarian teratomas showed maternal methylation pattern of imprinted genes. However, they also showed aberrant methylation levels in a few imprinted genes. These findings suggest that genome imprinting in immature teratomas partially differs from that in mature teratomas.

研究分野：人体病理学

キーワード：卵巣奇形腫 ゲノムインプリンティング

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。

1．研究開始当初の背景

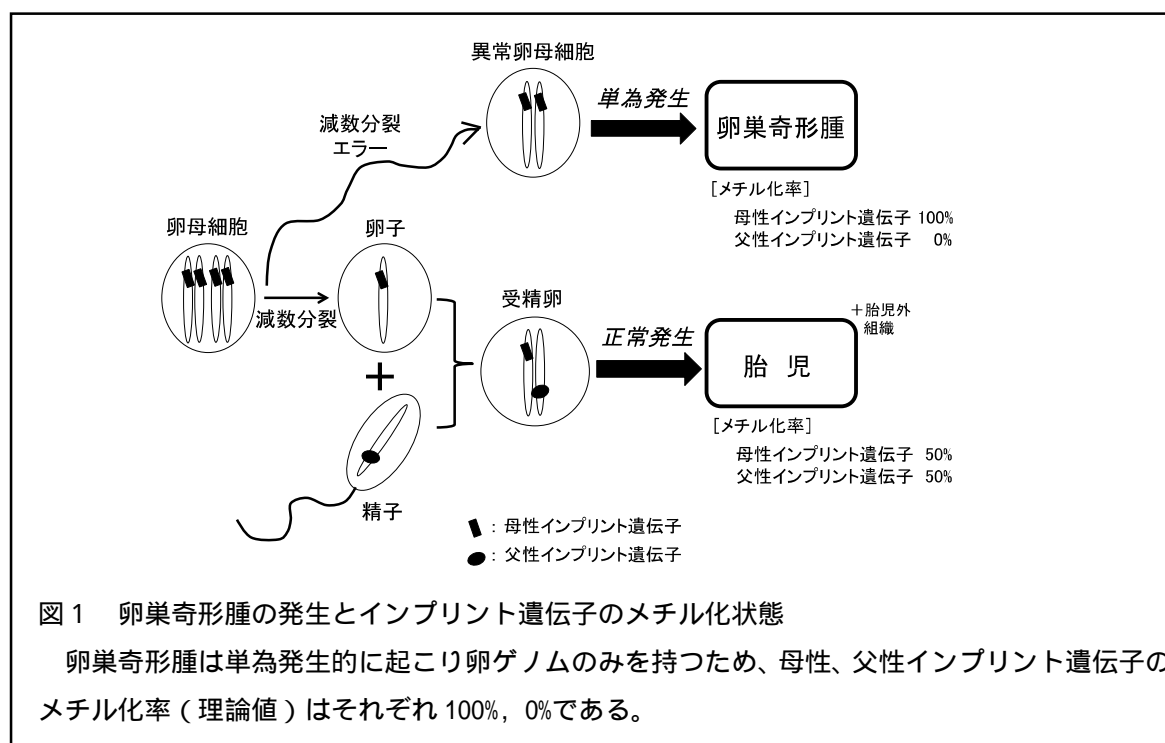
卵巣奇形腫の多くは良性の成熟奇形腫であるが、小児～若年期には悪性の未熟奇形腫も発生する。両者間でゲノムレベルでの明らかな違いはなく、DNA メチル化をはじめとするエピゲノムの違いが示唆される。ゲノムインプリンティング(= 片親性のゲノム発現) は主として DNA メチル化により制御され、腎芽腫や横紋筋肉腫などいくつかの小児悪性腫瘍でインプリント遺伝子のメチル化異常が報告されている。卵巣奇形腫は未受精卵から単為発生的に生じ、卵由来のゲノムだけをもつため、ゲノムインプリンティングは理論的に母性である(図 1)。手術材料を用いてインプリント遺伝子のメチル化状態を分子病理学的に検討したところ、成熟奇形腫ではほぼ理論どおり母性パターンであった。しかしながら未熟奇形腫については、母性パターンから逸脱したメチル化異常があるのか、これまでに検討されていない。

2．研究の目的

卵巣の未熟奇形腫においてインプリント遺伝子のメチル化異常が生じているか、成熟奇形腫との比較のもとに明らかにする。

3．研究の方法

卵巣奇形腫は、卵母細胞の減数分裂時のエラーで卵ゲノムのみから単為発生したものと理解されている。片親性ゲノムで正常な個体発生が起こらないのは、特定の遺伝子(= インプリント遺伝子、推定 150 個) は卵、精子でエピゲノム(DNA メチル化状態など) が異なり、片親性発現するためである。正常の体細胞は卵および精子由来のゲノムを 1 セットずつ持つため、母性および父性インプリント遺伝子のメチル化率はそれぞれ 50% である。一方、卵巣奇形腫は卵ゲノムのみを持つため、理論上はそれぞれ 100%、0% である(図 1)。



申請者の先行研究で、卵巣の成熟奇形腫におけるメチル化率はほぼ理論どおりであった。これをふまえて、未熟奇形腫ではどうか、分化度によって違いがあるかを検討することにした。また、未熟奇形腫と合併することがある卵黄嚢腫瘍についても検討を行うこととした（表1）。

	メチル化率	
	母性インプリント 遺伝子	父性インプリント 遺伝子
成熟奇形腫	≈100%	≈0%
未熟奇形腫		
Grade 1/low-grade	?	?
Grade 2-3/high-grade	?	?
卵黄嚢腫瘍	?	?

表1 卵巣奇形腫におけるインプリント遺伝子メチル化率の検討

本研究では未熟奇形腫と卵黄嚢腫瘍について検討する。未熟奇形腫ではそれぞれ、腫瘍内の成熟および未熟組織を分けてメチル化率を解析する。

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組織を採取（未熟奇形腫では成熟組織および未熟組織それぞれを分けて採取）して DNA を抽出し、methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification (MS-MLPA) 解析を行った。なお、研究材料はいずれも化学療法前のものを用いた。

4．研究成果

(1)卵巣未熟奇形腫における MS-MLPA 解析

4 例の卵巣未熟奇形腫(low-grade 1 例、high-grade 3 例)について成熟組織および未熟組織を分けて検討した。4 例中 1 例は卵黄嚢腫瘍も合併していたため、その部分も分けて検討した。その結果、4 例は全体として成熟奇形腫と同様の母性パターンであり、分化度による違いは認められなかった。しかしながら、一部のインプリント遺伝子(*MEG3*, *MEG8*)は逆のメチル化パターンを示し、このパターンは成熟組織、未熟組織いずれにおいても認められた。なお、4 例中 1 例に合併していた卵黄嚢腫瘍成分は母性パターンであった。

(2)卵巣卵黄嚢腫瘍における MS-MLPA 解析

4 例の卵巣卵黄嚢腫瘍について検討したところ、メチル化パターンはランダムで、一定の傾向は認められなかった。

以上の結果より、卵巣の未熟奇形腫におけるゲノムインプリンティングは成熟奇形腫のそれから部分的に逸脱していることが示唆される。卵黄嚢腫瘍においては、奇形腫合併のものと純型のものでは、ゲノムインプリンティングが異なる可能性がある。

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 0件）

1 . 著者名 Kato Noriko、Kamatagi Akihisa、Kurotaki Hidekachi	4 . 巻 482
2 . 論文標題 Mature and immature ovarian teratomas share methylation profiles of imprinted genes: a MS-MLPA analysis	5 . 発行年 2023年
3 . 雑誌名 Virchows Archiv	6 . 最初と最後の頁 561 ~ 566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00428-023-03491-z	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 -

〔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
---------	---------