

Title	分化調節を標的とした新規治療法を拓く精巣胚細胞腫瘍と正常個体発生との相同性解明
Sub Title	Epigenomic alteration during intratumor differentiation in testicular germ cell tumor
Author	新井, 恵吏(Arai, Eri)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>精巣胚細胞腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋標本からマクロダイセクション・マイクロダイセクションにより組織亜型毎に検体を分取し、抽出したDNAでゲノム網羅的DNAメチル化解析を行った。ゲノム上の436,586CpG部位のDNAメチル化状態を全て用いた階層的クラスタリングと主成分分析では、精巣胚細胞腫瘍の組織亜型はそれぞれ同一クラスターや空間上の近い位置にあり、特異的なDNAメチル化プロファイルを有していた。主成分分析において、各組織亜型はカウンターパートにある正常発生分化段階の順に分布し、発生・分化過程の連続的なDNAメチル化の変化を表すと考えられた。</p> <p>セミノーマはゲノム全体が著明な低メチル化状態にあり、正常発生におけるカウンターパートである受精直後の受精卵の状態と一致することが確かめられた。分化段階が進んだ組織亜型ほど高メチル化状態にあるCpG部位が有意に多く、分化の過程ではDNAメチル化を付与する方向で適切なDNAメチル化プロファイルを形成すると考えられた。ES細胞の起源となる内部細胞塊・胚盤をカウンターパートとする胎児性癌では、非メチル化状態の保たれたCpG部位が有意に減少していた。胎児性癌で特異的にDNAメチル化変化を示す遺伝子のコードする分子は分子経路の上位にある転写因子やクロマチン構造を規定する分子に有意に集積しており、これらのエピジェネティック変化が多分化能を規定する可能性がある。</p> <p>セミノーマにはDNAメチル化プロファイルの観点から胎児性癌から遠い群と近い群が確認された。研究代表者は先行研究においてDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)3B発現陽性のStage Iセミノーマが予後不良であることを報告している。セミノーマの2群間のDNAメチル化プロファイルの差異と、DNMT3Bなどのそれを形成する上位因子が、悪性度の高い混合性胚細胞腫瘍の形成機構やセミノーマの予後決定に寄与すると期待される。</p> <p>DNA was extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues dissected from clinical samples of testicular germ cell tumor (TGCT) according to pathological subtypes. Genome-wide DNA methylation analysis was performed using Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Hierarchical clustering (HA) analysis and principal component (PCA) analysis revealed that each subtype of TGCT had a distinct DNA methylation profile. DNA hypomethylation on entire genome was observed in seminoma. The distinct profile is also observed in fertilized ovum which is an embryonic counterpart to Sem. On the other hand, numbers of methylated CpGs were increased in more differentiated subtypes. DNA methylation levels were elevated during intratumoral differentiation in TCGT. Unmethylated CpGs were decreased in embryonal carcinoma, which is a counterpart of inner cell mass or embryonic disc. By GO enrichment analysis, genes showing specific DNA methylation status in embryonal carcinoma were enriched among transcription factor and molecule associated with chromatin structure. DNA methylation alteration in such genes may lead to pluripotent feature of embryonal carcinoma. By HA and PCA analysis. Seminoma samples were divided into 2 groups. Seminomas in one group resembled embryonal carcinoma and seminomas in the other group had conventional feature in terms of DNA methylation profile. In the previous study, we demonstrated that focal DNA methyltransferase (DNMT) 3B expression could be a poorer-prognostic marker in patients with Stage I seminomas. Thus, distinct DNA methylation profile among 2 groups of seminomas induced by DNMT3B or other molecules may associate with intratumoral differentiation of seminoma to mixed germ cell tumor, or malignant potential.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180358

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	300 (A) 千円
	氏名	新井 恵吏	氏名 (英語)	Eri Arai		
研究課題 (日本語)						
分化調節を標的とした新規治療法を拓く精巣胚細胞腫瘍と正常個体発生との相同性解明						
研究課題 (英訳)						
Epigenomic alteration during intratumor differentiation in testicular germ cell tumor						
1. 研究成果実績の概要						
<p>精巣胚細胞腫瘍のホルマリン固定パラフィン包埋標本からマクロダイセクション・マイクロダイセクションにより組織亜型毎に検体を分取し、抽出したDNAでゲノム網羅的DNAメチル化解析を行った。ゲノム上の436,586CpG部位のDNAメチル化状態を全て用いた階層的クラスタリングと主成分分析では、精巣胚細胞腫瘍の組織亜型はそれぞれ同一クラスターや空間上の近い位置にあり、特異的なDNAメチル化プロファイルを有していた。主成分分析において、各組織亜型はカウンターパートにある正常発生分化段階の順に分布し、発生・分化過程の連続的なDNAメチル化の変化を表すと考えられた。</p> <p>セミノーマはゲノム全体が著明な低メチル化状態にあり、正常発生におけるカウンターパートである受精直後の受精卵の状態と一致することが確かめられた。分化段階が進んだ組織亜型ほど高メチル化状態にあるCpG部位が有意に多く、分化の過程ではDNAメチル化を付与する方向で適切なDNAメチル化プロファイルを形成すると考えられた。ES細胞の起源となる内部細胞塊・胚盤をカウンターパートとする胎児性癌では、非メチル化状態の保たれたCpG部位が有意に減少していた。胎児性癌で特異的にDNAメチル化変化を示す遺伝子のコードする分子は分子経路の上位にある転写因子やクロマチン構造を規定する分子に有意に集積しており、これらのエピジェネティック変化が多分化能を規定する可能性がある。</p> <p>セミノーマにはDNAメチル化プロファイルの観点から胎児性癌から遠い群と近い群が確認された。研究代表者は先行研究においてDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)3B発現陽性のStage Iセミノーマが予後不良であることを報告している。セミノーマの2群間のDNAメチル化プロファイルの差異と、DNMT3Bなどのそれを形成する上位因子が、悪性度の高い混合性胚細胞腫瘍の形成機構やセミノーマの予後決定に寄与すると期待される。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>DNA was extracted from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues dissected from clinical samples of testicular germ cell tumor (TGCT) according to pathological subtypes. Genome-wide DNA methylation analysis was performed using Infinium HumanMethylation450 BeadChip. Hierarchical clustering (HA) analysis and principal component (PCA) analysis revealed that each subtype of TGCT had a distinct DNA methylation profile. DNA hypomethylation on entire genome was observed in seminoma. The distinct profile is also observed in fertilized ovum which is an embryonic counterpart to Sem. On the other hand, numbers of methylated CpGs were increased in more differentiated subtypes. DNA methylation levels were elevated during intratumoral differentiation in TCGT. Unmethylated CpGs were decreased in embryonal carcinoma, which is a counterpart of inner cell mass or embryonic disc. By GO enrichment analysis, genes showing specific DNA methylation status in embryonal carcinoma were enriched among transcription factor and molecule associated with chromatin structure. DNA methylation alteration in such genes may lead to pluripotent feature of embryonal carcinoma. By HA and PCA analysis. Seminoma samples were divided into 2 groups. Seminomas in one group resembled embryonal carcinoma and seminomas in the other group had conventional feature in terms of DNA methylation profile. In the previous study, we demonstrated that focal DNA methyltransferase (DNMT) 3B expression could be a poorer-prognostic marker in patients with Stage I seminomas. Thus, distinct DNA methylation profile among 2 groups of seminomas induced by DNMT3B or other molecules may associate with intratumoral differentiation of seminoma to mixed germ cell tumor, or malignant potential.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			