

Title	Association of 17q21-q24 Gain in Ovarian Clear Cell Adenocarcinomas Poor Prognosis and Identification of PPMID and APPBP2 as Likely Amplification Targets.
Sub Title	卵巣明細胞腺癌の悪性形質獲得に関与する遺伝子探索の試み－卵巣明細胞腺癌の予後不良因子としての17q21-q24領域増幅の検出と標的遺伝子候補PPMIDとAPPBP2の同定－
Author	平沢, 晃(Hirasawa, Akira)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.2 (2004. 6) ,p.28-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040602-0028

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.

Association of 17q21-q24 Gain in Ovarian Clear Cell Adenocarcinomas with Poor Prognosis and Identification of *PPM1D* and *APPBP2* as Likely Amplification Targets.

(卵巣明細胞腺癌の悪性形質獲得に関与する遺伝子探索の試み—卵巣明細胞腺癌の予後不良因子としての17q21-q24領域増幅の検出と標的遺伝子候補*PPM1D*と*APPBP2*の同定—)

平 沢 晃

内容の要旨

1. 緒言

本邦で高頻度に発生するといわれている卵巣明細胞腺癌は、他の上皮性卵巣癌に比べて予後不良であると考えられている。近年、神経芽細胞腫における*MYCN*増幅や、乳癌での*ERBB2*の増幅など、予後に関与する病型特異的ゲノム異常が多数報告されてきているものの、卵巣明細胞腺癌に特異的なゲノム異常についてはいまだ定説がない。

そこで卵巣明細胞腺癌の悪性形質獲得に関与する遺伝子を同定するためCGH (Comparative genomic hybridization) 法を用いてゲノムコピー数の変化を網羅的に検索し、検出された異常領域における標的遺伝子を探ることを目的とした。

2. 材料・方法

慶應義塾大学病院産婦人科で初回手術を施行し検体使用の同意が得られた卵巣明細胞腺癌20例のゲノムDNAとtotal RNAを使用した。まずゲノムDNAを用いてCGH法にて染色体コピー数異常を検出した。次にCGH法の結果、遺伝子増幅が高頻度に起きていると考えられる部位に対して、データベースならびに文献より増幅領域に座位する複数の遺伝子を探し、total RNAを用いそれぞれの遺伝子の発現量を定量的RT-PCR法にて検討した。その結果、ゲノム増幅の程度と発現量との間に相関が認められ、さらにその発現亢進と予後不良との間に相関を認めた遺伝子を標的遺伝子とした。

3. 結果

検討症例のうちゲノムコピー数の異常を17例 (85%) で検出した。コピー数の過剰は17qで最も高頻度に認められた (8例、40%)。CGHプロファイルより17qの共通増幅領域を17q21-q24と定めた。17q21-q24のコピー数過剰例は、正常例と比較して累積生存率が有意に低く、また腹腔細胞診陽性例、60歳以上の頻度も有意に高かった。定量的RT-PCR法の結果、17q増幅領域に座位する2遺伝子 (*PPM1D*、*APPBP2*) ではゲノムDNAのコピー数とmRNAの発現との間に有意な相関を認め、さらにこれら遺伝子の高発現例では低発現例と比較して有意に予後不良であった。

4. 考察

*PPM1D*は脱リン酸化酵素であり、その基質であるp38を介してp53の不活性化に作用し最終的に細胞の増殖を促進させると考えられている。またmicrotubule binding proteinである*APPBP2*は最近乳癌において増幅と発現亢進が認められると報告されていることから、これらの2遺伝子は卵巣明細胞腺癌の悪性形質獲得に関与している可能性が示唆された。

5. 結論

17q21-q24領域に増幅を認める卵巣明細胞腺癌は予後不良であり、この領域の増幅により発現亢進の認められた遺伝子*PPM1D*と*APPBP2*は卵巣明細胞腺癌の悪性形質獲得に関与し、さらに悪性度判定のバイオマーカーになりうる事が示唆された。

論文審査の要旨

卵巣明細胞腺癌は欧米に比較して本邦で高頻度に発生がみられ、また予後不良である。したがって予後不良例に対する個別化治療確立の観点からその分子異常の解明が急務の課題である。そこで本研究では明細胞腺癌の予後に関わる遺伝子の同定を目的とした。

Comparative genomic hybridization (CGH) は、染色体上の特定領域に生じたゲノムDNAコピー数の変化を網羅的に解析する方法であり、その結果コピー数が過剰 (gain) と判定された領域には癌遺伝子が存在していると予測される。そこで検体使用の同意が得られた20例の明細胞腺癌初回治療例を対象に、腫瘍組織のゲノムDNAを用いCGHにてゲノム一次構造変化を解析した。その結果17q21-q24領域で最も高頻度 (8例、40%) にgainがみられ、さらに17q gain例はgainがない例よりも予後不良であることが判明した。そこで同領域内に存在する15種の遺伝子発現を同一検体から抽出したtotal RNAを用い定量的RT-PCR法にて解析した。その結果17q23.2領域に座位する2つの遺伝子、*PPM1D* (protein phosphatase, magnesium-dependent, 1, delta isoform) と*APPBP2* (amyloid beta precursor protein-binding protein 2) はゲノムコピー数とmRNA発現量との間に相関を認め、さらに高発現例では低発現例に比べ有意に予後不良であった。最近、これらの遺伝子は癌関連遺伝子であり、一部の癌腫においてそのmRNA高発現例が予後不良であると報告されたことより、明細胞腺癌においてもその増幅と発現亢進が予後不良因子であると考察された。

審査ではまずCGHの問題点に関して質問がなされた。それに対し今回の検討では検出感度および信頼性の限界を踏まえた上でCGHを採用し、また解像度や定量性といったCGHの問題点を改善する目的でCGHマイクロアレイを用いた新しい試みを行いつつある旨の回答がなされた。次に17q gainは明細胞腺癌特異的かと指摘されたが、漿液性腺癌と類内膜腺癌では17q gainの報告が無く、むしろ同領域はLOHのhot spotとして報告されていることから、明細胞腺癌の特徴であると考えているとの回答がなされた。最後に今後の検討課題に関する質問に対して、抗*PPM1D*抗体による免疫染色と、明細胞腺癌細胞株を用いた細胞生物学的検討を現在施行中であるとの回答がなされた。

以上のように、本研究はいくつかの検討課題が残されているものの、明細胞腺癌の予後不良決定遺伝子の同定を試みるることによって、その悪性形質獲得機構の端緒を明らかにした点が評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 野澤 志朗
産婦人科学 吉村 泰典 病理学 坂元 亨宇
分子生物学 清水 信義
学力確認担当者：
審査委員長：吉村 泰典

試問日：平成16年1月26日