

Title	脱分化型脂肪肉腫に対するエピゲノム解析
Sub Title	Epigenomic analysis for dedifferentiated liposarcoma
Author	浅野, 尚文(Asano, Naofumi)
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	
Notes	
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180341">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180341</a>

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	医学部臨床教室	職名	助教(有期・医学部)	補助額	300 (A) 千円
	氏名	浅野 尚文	氏名（英語）	Naofumi Asano		

## 研究課題（日本語）

脱分化型脂肪肉腫に対するエピゲノム解析

## 研究課題（英訳）

Epigenomic analysis for dedifferentiated liposarcoma

## 1. 研究成果実績の概要

脂肪肉腫は最も頻度の高い成人軟部肉腫であり、高分化型脂肪肉腫と悪性度の高い脱分化型脂肪肉腫が代表的な組織型である。その成因は間葉系幹細胞から前駆脂肪細胞、成熟脂肪細胞への分化異常とされる。しかしながら、脂肪肉腫発生におけるエピゲノム異常については殆ど報告がない。そこで我々は、高分化型脂肪肉腫 6 検体、脱分化型 10 検体、正常脂肪組織 6 検体を用いて、Infinium HumanMethylationEPIC BeadChip による網羅的な DNA メチル化解析を行った。全 CpG プローブを用いた主成分分析 (PCA) から、3 群はそれぞれグループを成し、正常脂肪組織は近接して分布し類似性が高いのに対し、脱分化型脂肪肉腫は広範に分布し腫瘍間不均質性が高い事が分かった。PC1・PC2 への寄与率が高く、脱分化型脂肪肉腫で高メチル化 ( $\Delta \beta > 0.2$ ) の 193 プローブは脂肪分化に重要な PPAR $\gamma$  の結合領域を多く含んでいた (6.2%: 全ゲノム中 1.1%)。これらの事から、脱分化型脂肪肉腫の発生には DNA メチル化による脂肪分化関連遺伝子の発現抑制と、脂肪分化に重要な領域のエピゲノム異常が関与している事が示された。

## 2. 研究成果実績の概要（英訳）

Well-differentiated liposarcomas (WDLPS) and dedifferentiated liposarcomas (DDLPS) are the most common soft-tissue sarcomas in adults. They develop as a result of a disturbance in adipogenic differentiation however, the epigenomic changes underlying liposarcomagenesis are unknown. Here, we aimed to elucidate the role of epigenomic alterations in the initiation of DDLPS.

Genome-wide DNA methylation profiles of 15 liposarcoma (6 WDLPS and 9 DDLPS) samples and 6 normal adipose tissue samples were obtained using the Infinium MethylationEPIC BeadChip. After grouping neighboring probes into genomic blocks (GBs, < 500 bp), principal component analysis of all the CpG GBs ( $n = 535,684$ ) was conducted. Each of normal adipose tissue and WDLPS grouped closely while DDLPS distributed broadly, indicating heterogeneous methylation profiles among the DDLPS samples. Unsupervised hierarchical cluster analysis of enhancers (2,000 GBs with the high SD of 23,478 GBs) classified the samples into three tissue types, whereas that of promoters (1,000 GBs with the high SD of 8,668 GBs) could not classify the DDLPS samples distinctly.

The Jonckheere-Terpstra trend test revealed 9,945 hypermethylated ( $p < 0.01$ ,  $\Delta \beta > 0.2$ ) GBs in DDLPS compared to those in normal adipose tissues and WDLPS samples. Based upon a report on enhancers in adipocytes (Mikkelsen et al. Cell 143, 156–169. 2010), the hypermethylated GBs in DDLPS were enriched with typical- (2.2%: whole genome 1.2%) and super- (13.5%: whole genome 7.0%) enhancers. Genes involved in adipogenesis, including PPARG2, the master regulator of adipogenesis, and its target genes (FABP4 and PLIN1), were aberrantly methylated at the enhancers and repressed in DDLPS.

Taken together, these data indicate that aberrant methylation at the enhancers of adipogenic genes might be crucial for the generation of DDLPS.

## 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)
高松広周、浅野尚文	脱分化型脂肪肉腫における脂肪分化関連遺伝子のエピゲノム異常	日本癌学会総会	2018年9月