

P3-1-7 MicroRNA-21 overexpression through the 17q21-24 amplification regulates PTEN tumor suppressor gene expression in ovarian clear cell carcinoma

慈恵医大

平田幸広, 矢内原臨, 山口乃里子, 落合和徳, 岡本愛光

【目的】卵巣明細胞腺癌(CCC)では染色体17q21-24の増幅が報告されており, この領域にコードされるPPM1Dの発癌への関与が示唆されている。CCCにおける同領域の増幅は約40%の頻度であるが, PPM1D過剰発現は10%程度であり, 新たなドライバー遺伝子の存在が示唆される。MiR-21は, 17q21-24領域のTMEM49にコードされPTENがその標的タンパク質として報告されている。CCCにおいてPTENは転写後制御によりタンパク質発現の減弱を認めることが報告されている。以上より, CCCにおける17q21-24増幅はmiR-21過剰発現を来とし, PTENの発現低下により癌化するという仮説が想定される。【方法】IRBの承認及びInformed consentの得られた28例のCCC手術検体及び5種のCCC細胞株を対象とし, CGH法による染色体ゲノムコピー数解析, real time RT-PCRを用いたmiR-21発現解析, 免疫組織染色法及びwestern blotting法によるPTENタンパク質発現解析を行った。また, miR-21高発現であるCCC細胞株(RMG2)を用いてmiR-21の発現抑制によるPTEN発現変化を検討した。【成績】臨床検体を用いた解析では, 17q21-24増幅は6例(21%), miR-21高発現は16例(61%), PTENタンパク質発現低下は12例(43%)であった。17q21-24増幅を認めた6例中4例(67%)にmiR-21の高発現を認めた。MiR-21の高発現を認めた17例中7例(41.1%)にPTENタンパク質発現低下を認めた。17q21-24領域の増幅を認めた6例中2例(33%)ではmiR-21高発現と同時にPTENタンパク質発現低下を認めた。RMG2におけるsiRNA法によりmiR-21発現抑制はPTENタンパク質の発現誘導を認めた。【結論】CCCでは17q21-24増幅によるmiR-21高発現が, PTEN癌抑制遺伝子を介した癌化に関与している可能性が示唆された。

P3-2-1 顆粒膜細胞腫におけるFOXL2の遺伝子変異の検討名古屋市立大¹, 公立陶生病院², 江南厚生病院³, 豊橋市民病院⁴, 名古屋第一赤十字病院⁵, 名古屋大⁶大瀬戸久美子¹, 鈴森伸宏¹, 西川隆太郎¹, 西川 博¹, 荒川敦志¹, 浅井英和², 樋口和宏³, 河井通泰⁴, 水野公雄⁵, 梶山広明⁶, 吉川史隆⁶, 杉浦真弓¹

【目的】卵巣の顆粒膜細胞腫は性索間質性腫瘍に分類され, 約70%はエストロゲンを主とするステロイドホルモンを産生する。全卵巣腫瘍の1~2%, 充実性腫瘍の4~5%と比較的稀な腫瘍であり, 組織像より成人型(95%)と若年型(5%)に分類される。Shahらの報告では顆粒膜細胞腫において96.6%でFOXL2のミスセンス変異(402C>G(C134W))が存在するが, 上皮性卵巣腫瘍及び乳がんなどでは同様の変異は認めなかった。今回, 顆粒膜細胞腫などにおける同部位の遺伝子変異について検討した。【方法】所属施設倫理委員会の承認の下で多施設共同研究によって行った。症例の年齢, 臨床診断, 組織型を確認して, 摘出検体のパラフィンブロックからDNA抽出し, タイレクトシーケンス法, またはサブクローニングにてFOXL2 402C>Gの有無を解析した。【成績】対象年齢は14歳~73歳で, 45例の成人型顆粒膜細胞腫, 2例の若年型顆粒膜細胞腫, 54例上皮性卵巣がんについてFOXL2遺伝子解析を施行したところ, 成人型顆粒膜細胞腫のうち29例(64.4%)においてFOXL2 402C>Gが確認された。若年型顆粒膜細胞腫2例と上皮性卵巣癌54例においては同変異を認めなかった。【結論】本邦においても成人型顆粒膜細胞腫のFOXL2 402C>Gが確認されたが, アメリカ, カナダ, スペイン, 韓国などの報告よりも変異の頻度は低かった。FOXL2のハプロ不全により顆粒膜細胞腫が引き起こされるとの報告もあり, 今後, 変異の有無と症例の予後などとの関連を評価し, さらにFOXL2の変異により下流のpathwayの発現の変化があるかについても検討していく方針である。

P3-2-2 ヒト卵巣がん検体由来がん幹細胞のin vitro培養系の確立とその生物学的特性の解析新潟大¹, 国立がん研究センター中央病院²石黒竜也¹, 笠松高弘², 榎本隆之¹, 田中憲一¹

【目的】がんの転移や再発に関与するがん幹細胞(CSC)は, 一般にin vitroでspheroidと呼ばれる特徴的細胞形態を呈し増殖する。本研究ではヒト卵巣がん検体由来spheroid細胞を安