

卵巣明細胞腺癌の発癌機構解明の試み

Exomic sequences of ovarian clear cell carcinomas

グループ紹介

研究代表者：中山 健太郎 (医学部・講師)、宮崎 康二 (医学部・教授)
 研究協力者：le-Ming Shih (※・教授), Tian-Li Wang (※・准教授), Kenneth W. Kinzler (※・教授)
 Victor E. Velculescu (※・准教授), Nickolas Papadopoulos (※・准教授)
 Bert Vogelstein (※・教授) ※ジョンズホプキンスキンメルがんセンター

Leader : Kentaro Nakayama (Associate Professor, Faculty of Medicine)
 Kohji Miyazaki (Professor, Faculty of Medicine)

Collaborator : le-Ming Shih (Professor, ※), Tian-Li Wang (Associate Professor, ※)
 Kenneth W. Kinzler (Professor, ※), Victor E. Velculescu (Associate Professor, ※)
 Nickolas Papadopoulos (Associate Professor, ※), Bert Vogelstein (Professor, ※)

※ Johns Hopkins Kimmel Cancer Center

概要

島根大学医学部附属病院産科婦人科の腫瘍グループとジョンズホプキンス大学の共同研究チームは、卵巣がんの中でも日本人の発生頻度が高く抗癌剤がほとんど効かない「卵巣明細胞腺癌」の発癌抑制に働く特定の遺伝子を、世界で初めて発見しました。

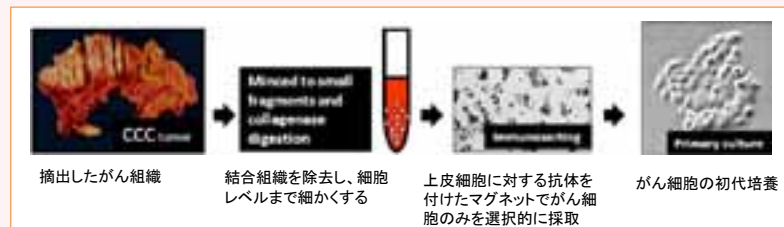
Cancer Research Group, Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane University Hospital, has found for the first time special genes which work to suppress carcinogenesis of "ovarian clear cell carcinoma" which has a high frequency of occurrence among the Japanese and for which almost no anticancer drug has an effect, in cooperation with the Johns Hopkins University team.

Ovarian Clear Cell Carcinoma (OCCC) is an aggressive cancer that is nearly always lethal. To gain novel insights into the genetic origin of this tumor type, we determined the exomic sequences of OCCC tumors after immunoaffinity purification of neoplastic cells. We identified two novel genes that were mutated in at least two tumors. Recurrent missense mutations of *PP2R1A* suggested it was an oncogene while truncating mutations throughout the *ARID1A* gene suggested it encoded an OCCC tumor suppressor. Over 57% of the tumors had mutations in *ARID1A*. These results provide new insights into the pathogenesis of OCCC cancers and suggest that aberrant chromatin remodeling plays a central role in the process.

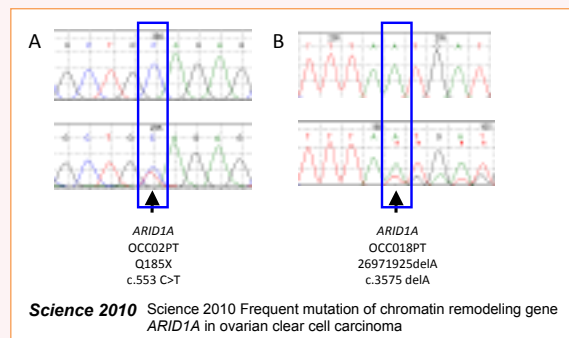
特色研究 成果今後の展望

卵巣癌は早期発見が難しく、症状がみられた時点では進行癌の場合がほとんどです。そのため「サイレントキラー」と言われ、婦人科悪性腫瘍では最も治療が困難です。本邦での卵巣癌における明細胞腺癌の発生頻度は卵巣がん全体の25%で欧米の8%と比べて極めて高く、人種間で発生頻度に差があると考えられています。卵巣明細胞腺癌は白金製剤を主体とする現在の化学療法に抵抗性で極めて予後不良であり、特に本邦において急速に増加傾向にある事(30年間で約5倍に増加)が問題となっています。卵巣明細胞腺癌の分子生物学的特徴は、ほとんど解明されておらず、分子標的薬剤開発の糸口さえつかめていません。卵巣明細胞腺癌の治療成績を向上させるためには卵巣明細胞腺癌の分子生物学的特徴を解明し、その特徴にターゲットを絞った創薬が必要です。

我々、婦人科腫瘍グループは島根大学医学部附属病院で手術後の癌組織片から癌細胞を培養し遺伝子を抽出後、遺伝子解析を進めてきました。日米で合計約50例のExomic sequence解析(全エクソムの遺伝子解析)の結果、卵巣明細胞腺癌に限り「*ARID1A*」と呼ばれる遺伝子が高い確率(約6割)で突然変異し、がん化を抑制する機能を失っていたことから、新たな癌抑制遺伝子であると断定しました。これまで卵巣明細胞腺癌発症のメカニズムは解明されておらず有効な治療法も存在しない中、この遺伝子の機能を回復する抗がん剤を開発できれば、有効な治療法となると期待されています。



手術による癌摘出組織から、Cell Sorting法により、がん細胞のみを選択的に採取する



【卵巣明細胞腺癌における*ARID1A*の遺伝子変異】

上段は末梢血で下段が腫瘍部分の遺伝子配列。正常部分と比べて癌組織で遺伝子変異が生じている事が分かる。