



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1691号
学位記番号	第1208号
氏名	間瀬 聖子
授与年月日	平成 31年 3月 25日
学位論文の題名	ZNF671 DNA methylation as a molecular predictor for the early recurrence of serous ovarian cancer (ZNF671 の DNA メチル化は漿液性卵巣がん早期再発の予測因子である)  Cancer Science 2019;
論文審査担当者	主査： 稲垣 宏 副査： 加藤 洋一, 杉浦 真弓

## 論 文 内 容 の 要 旨

【緒言】漿液性卵巣がんは上皮性卵巣がんのうち最も頻度の多い組織型である。手術およびプラチナ製剤を併用した化学療法の施行にも関わらず、多くの患者が6ヶ月以内の再発を経験し、その状態はプラチナ抵抗性と呼ばれる。初回治療から再発までの期間がその後の治療の奏効率や生存期間と関連しているが、漿液性卵巣がんの早期再発に対する有効な分子マーカーはまだ不明である。DNAメチル化はさまざまながんでみられるエピジェネティクス異常であり、その安定性からマーカーとして有用である。また、プロモーター領域のDNAメチル化はその下流遺伝子の発現を抑制することが知られている。

【目的・方法】われわれは漿液性卵巣がんの早期再発に対する有効なマーカーを同定するため、早期再発症例におけるDNAメチル化の特徴についてゲノムワイドな解析を行った。同定されたマーカー遺伝子のDNAメチル化を自施設群でも測定し、有効性を検討した。また、卵巣がん細胞株を用いて同定されたマーカー遺伝子の機能解析を行った。

【結果】漿液性卵巣がんのTCGAデータベースにおいて、初回治療後に完全寛解となった患者を2群に分けた。すなわち早期再発群（ERS、12ヶ月以内の再発、n=51）と晩期再発群（LRS、12ヶ月以降の再発、n=158）である。DNAメチル化マイクロアレイにおいて、2群間で有意に異なる12プローブのうち、ZNF671は2群間のDNAメチル化の差が最も大きいことが分かった。また、ZNF671のプロモーター領域のDNAメチル化は、発現を抑制することが判明した。漿液性卵巣がん78例の自施設群では、ZNF671のDNAメチル化陽性症例は予後不良であった（ $P<0.05$ ）。さらに多変量解析ではTCGA群および自施設群の両群でZNF671のメチル化は独立した再発の予測因子であることが判明した。卵巣がん細胞株を用いた機能解析では、ZNF671のDNAメチル化とmRNAには逆相関の関係を認めた。また、siRNAを用いてZNF671の発現を抑制すると、増殖および遊走と浸潤の増強がみられた。

【結語】ZNF671は卵巣がんにおいてがん抑制遺伝子として機能しており、ZNF671のDNAメチル化は漿液性卵巣がんの早期再発を予測する有効なバイオマーカーであることが推測された。

## 論文審査の結果の要旨

【緒言】漿液性卵巣がんは上皮性卵巣がんのうち最も頻度の多い組織型である。手術およびプラチナ製剤を併用した化学療法の施行にも関わらず、多くの患者が6ヶ月以内の再発を経験し、その状態はプラチナ抵抗性と呼ばれる。初回治療から再発までの期間がその後の治療の奏効率や生存期間と関連しているが、漿液性卵巣がんの早期再発に対する有効な分子マーカーはまだ不明である。DNAメチル化はさまざまながんで見られるエピジェネティクス異常であり、その安定性からマーカーとして有用である。また、プロモーター領域のDNAメチル化はその下流遺伝子の発現を抑制することが知られている。

【目的・方法】われわれは漿液性卵巣がんの早期再発に対する有効なマーカーを同定するため、早期再発症例におけるDNAメチル化の特徴についてゲノムワイドな解析を行った。同定されたマーカー遺伝子のDNAメチル化を自施設群でも測定し、有効性を検討した。また、卵巣がん細胞株を用いて同定されたマーカー遺伝子の機能解析を行った。

【結果】漿液性卵巣がんのTCGAデータベースにおいて、初回治療後に完全寛解となった患者を2群に分けた。すなわち早期再発群（ERS、12ヶ月以内の再発、n=51）と晚期再発群（LRS、12ヶ月以降の再発、n=158）である。DNAメチル化マイクロアレイにおいて、2群間で有意に異なる12プローブのうち、ZNF671は2群間のDNAメチル化の差が最も大きいことが分かった。また、ZNF671のプロモーター領域のDNAメチル化は、発現を抑制することが判明した。漿液性卵巣がん78例の自施設群では、ZNF671のDNAメチル化陽性症例は予後不良であった（ $P < 0.05$ ）。さらに多変量解析ではTCGA群および自施設群の両群でZNF671のメチル化は独立した再発の予測因子であることが判明した。卵巣がん細胞株を用いた機能解析では、ZNF671のDNAメチル化とmRNAには逆相関の関係を認めた。また、siRNAを用いてZNF671の発現を抑制すると、増殖および遊走と浸潤の増強がみられた。

【結語】ZNF671は卵巣がんにおいてがん抑制遺伝子として機能しており、ZNF671のDNAメチル化は漿液性卵巣がんの早期再発を予測する有効なバイオマーカーであることが推測された。

## 【審査の内容】

主査の稲垣教授から1)申請者が実際に実施した部分ほどの範囲か、2)TCGAを用いた100種類の解析報告はどのような腫瘍について行われたか、3)TCGAデータベースを用いた解析の限界、4)予後に着目しなかった理由など12項目、第1副査の加藤教授から1)DNAメチル化の機序と脱メチル化について、2)メチル化による転写抑制のメカニズム、3)化学療法前後でZNF671遺伝子のメチル化の変化を調べた症例があるか、など6項目、第2副査の杉浦教授からは卵巣がんの標準的治療と化学療法のトピックス、広汎子宮全摘術の要点と開腹手術、腹腔鏡手術のメリット・デメリットについての2項目の質問がなされた。これらの質問に対して、申請者からはおおむね適切な回答が得られた。以上より、本論文の著者は学位論文の内容を十分に把握し、また、大学院修了者としての学力を備えていると判断した。本研究は、漿液性卵巣がんのDNAメチル化を調べ、ZNF671は卵巣がんにおいてがん抑制遺伝子として機能しており、ZNF671のDNAメチル化は漿液性卵巣がんの早期再発を予測する有効なバイオマーカーであることを明らかにした重要な研究であり、高く評価される。よって本論文著者は博士（医学）の学位を授与するに値するものと判定した。

論文審査担当者 主査 稲垣 宏 副査 副査 加藤 洋一 杉浦 真弓