

精巣腫瘍における染色体コピー増加（殊に X 染色体）  
の果たす腫瘍生物学的意義の研究

(課題番号: 11671550)

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金 基盤研究(C)(2)

研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 岡田 裕作

(滋賀医科大学泌尿器科教授)

滋賀医科大学附属図書館



2001015560

## はしがき

精巣腫瘍の発生頻度は決して高いものではないが、好発年齢が20-40歳の青壮年男子であること、化学療法の進歩にも関わらず未だ非治癒症例も少なからず存在すること、また進行癌治癒症例でも長い期間に及ぶ化学療法やリンパ節郭清術などを要することなど担癌患者の精神的、肉体的負担を考慮するとその社会的な影響が極めて大きい悪性腫瘍と考えられる。しかしながら、精巣腫瘍の分子遺伝学的発生メカニズムについては家族性の精巣腫瘍がきわめてまれであることや染色体異常の範囲が多彩で多岐にわたることよりこれまで明確な癌遺伝子、癌抑制遺伝子の同定がなされていないのが現状である。われわれは精巣腫瘍の核型分析において二倍体、三倍体といった異数体が高頻度にみられることより染色体コピー数の増加と精巣腫瘍の発生という点に着目し、特にその頻度の高いX染色体に主眼をおいて研究を展開した。

## 研究組織

研究代表者 岡田 裕作 (滋賀医科大学泌尿器科)  
研究分担者 岡本 圭生 (滋賀医科大学泌尿器科)  
吉貴 達寛 (滋賀医科大学泌尿器科)  
金 哲将 (滋賀医科大学泌尿器科)  
片岡 晃 (滋賀医科大学泌尿器科)

## 研究経費

平成11年度 2,400,000 円

平成12年度 1,100,000 円

総額 3,500,000 円

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. Yuasa T, Okamoto K, Kawakami T, Mishina M, Ogawa O, Okada O.; Expression patterns of cancer/testis antigens in testicular germ cell tumors and in adjacent testicular tissues. *J Urol* 165: 1790-94, 2001.
2. Kim CJ, Kushima R, Okada Y, Seto A. Establishment and characterization of a prostatic small-cell carcinoma cell line (PSK-1) derived from a patient with Klinefelter syndrome. *Prostate* 42: 287-297, 2000

### (2) 口頭発表

1. 岡本圭生、谷口隆信、Ian Morison, Anthony E Reeve. Wilms 腫瘍の周囲腎組織における IGF2/H19 遺伝子の後成的変化. 第 86 回日本泌尿器科学会総会、1998. (鹿児島)
2. 岡本圭生、湯浅 健、岡田裕作、三品睦輝、小川 修. 精巣腫瘍における Cancer Testis Antigen 遺伝子の包括的発現解析. 第 88 回日本泌尿器科学会総会、2000. (札幌)

## 研究成果

本研究課題の成果を要約すると以下のとおりである。その詳細は添付した発表論文に記載する。

われわれは精巣腫瘍における核型異常の中で特にその頻度の高い X 染色体に主眼をおいて研究をすすめた。その理由として X 染色体上には 1) X linked Ichthyosis (責任遺伝子 STS) をはじめとする精巣腫瘍に比較的高感受性を示す疾患群の責任遺伝子がいくつ也存在していること、2) XXY 核型を示す Klinefelter syndrome で胚細胞腫瘍の発生頻度が高いこと 3) Cancer Testis antigens など精巣特異的抗原が X 染色体上にはクラスターとして数多く存在すること、4) Xq27 上に家族性精巣腫瘍の候補遺伝子座 (TGCT1) が Xq27 にマッピングされたこと (Rapley et al., Nature Genetics 2000) があげられる。これらの事象は精巣腫瘍発生における X 染色体の関与を強く裏付けるものと考えたが、本研究課題では以下のことがさらに明らかとなった。

1. ヒト X 染色体上には精巣の発生、分化に関与すると考えられる数多くの遺伝子が存在することが近年明らかとなったが、この中で X 染色体上にクラスターとして存在する Cancer Testis Antigen (CTA) 遺伝子群に注目し精巣腫瘍における発現パターンを包括的に検討した。X 染色体上の CTA 遺伝子として *MAGE (A)*, *MAGE (B)*, *GAGE*, *PAGE-1*, *HOM-MEL-40 (SSX2)*, *NY-ESO-1*, *LAGE-1* を選び精巣腫瘍組織および腫瘍周囲の残存腫瘍組織においてこれらの発現解析をおこなったところ、精巣腫瘍における CTA 遺伝子群の発現は腫瘍の組織分化に依存していることが判明した。すなわち CTA 遺伝子群の発現はセミノーマで高頻度であり、非セミノーマにおいて低頻度であった。また奇形腫組織では CTA 遺伝子群の発現は認められなかった。これらのことより精巣腫瘍における CTA 遺伝子群の発現は腫瘍抗原としてではなく、むしろ胚細胞から体細胞への分化に依存した形を反映しているものと考えられた。

さらに精巣腫瘍の残存精巣組織では通常の正常精巣で恒常的に発現しているべき CTA 遺伝子群の発現が欠落していることも確認された。

2. X 染色体には正常女性核型 XX にみられるように XIST を介した X 染色体不活化機構 (X inactivation) が存在しいわゆる counting mechanism による余剰 X の不活化というユニークな機能が存在するが、男性 XY においても精巣胚細胞にだけは XIST の発現がみられる。しかし精巣胚細胞における XIST 発現の役割は不明であった。われわれは精巣腫瘍および精巣胚細胞における XIST の転写産物は女性 XX における不活化 X とは異なり、X 染色体遺伝子 (*GPC3*, *FMR* および *AR* 遺伝子) のメチル化を介した不活性化には繋がっていないことを明らかにした。このことから精巣腫瘍における X 染色体の増加は XIST の発現にも関わらず Inactivation を受けないことが想定された。したがって精巣腫瘍における余剰 X 染色体は XIST の発現にも関わらずすべて非メチル化であり活性型 X 染色体であると考えられた。従って精巣腫瘍における X 染色体上に存在する精巣腫瘍発生に関わる感受性遺伝子は癌抑制遺伝子よりは癌遺伝子的な分子を検討していくべきと考えられた。

3. Klinefelter syndrome に発生した小細胞癌の細胞株を樹立し Klinefelter syndrome (XXY) における腫瘍発生メカニズム解析の為に重要な研究材料を得た。