

発癌感受性遺伝子座としての X 染色体の果たす役割に関する研究(殊に不活化型 X 染色体の欠失と活性型 X 染色体の増幅の生物学的意義について)

(課題番号: 15591680)

平成15年度～平成16年度科学研究費補助金 基盤研究(C)研究成果

報告書

平成17年6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



2004011653

## はしがき

Klinefelter 症候群は性腺外胚細胞腫、乳癌の発生率が高く染色体異常の中でも発癌感受性の高い症候群といえる。しかし、現在までにおいて Klinefelter 症候群における発癌メカニズムは明らかにされていない。われわれは精巣腫瘍発癌感受性遺伝子座としてX染色体に着目してきたが、本研究では Klinefelter 症候群における余剰X染色体が発癌にどういった意義を持つかについて明らかにし、さらに女性の乳癌細胞、卵巣癌の発癌過程におけるX染色体の役割も考察した。

## 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)

川上享弘(滋賀医科大学泌尿器科)

## 研究経費

平成15年度 1,900,000 円

平成16年度 1,600,000 円

総額 3,500,000 円

## 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および関連資料に記載する。

1970年代に女性由来の癌(乳癌、子宮癌等)でBarr bodyの欠損すなわち不活化X染色体が消失するという現象がいくつか報告され、さらにこの事象は予後不良因子として認知されていたが、その生物学的意義やメカニズムについては不明のまま今日に至っている。Klinefelter症候群は、男性500人に1人の割合で発生する性染色体異常である。Klinefelter症候群(47XXY) は性腺外胚細胞腫、乳癌の発生率が高く染色体異常の中でも発癌感受性の高い症候群といえるが、余剰X染色体がKlinefelter症候群の腫瘍感受性を高めている可能性も考えられる。

今回の研究で、われわれはKlinefelter症候群由来癌細胞株(PSK-1)において不活化X染色体の欠失と活性型X染色体の増幅という興味深い事象を見出した。さらに、乳癌、卵巣癌、子宮癌由来の細胞株(乳癌由来株8例、卵巣癌由来株7例、子宮癌由来株7例の22細胞株)においても同様な不活化X染色体の欠失が起こっている場合には、活性型X染色体の増幅が随伴していることを明らかにした(ONCOGENE 2004)。逆に活性型X染色体の欠失は、認められなかった。活性型X染色体の増加は主に染色体不分離に伴って起こっていると考えられたが、不活化X染色体の再活性化と考えられる細胞株も認められた(ONCOGENE 2004)。

われわれの論文発表に先立ってLivingstoneらのグループは乳癌の癌抑制遺伝子BRCA1の機能不全によりX染色体不活化の異常がおこることを報告した(Cell 2002)。われわれは上記の細胞株においてBRCA1の変異の有無をスクリーニングしたが、現在のところ変異はみつかっていない。しかしながら、乳癌、卵巣癌における不活化X染色体の欠失と活性型X染色体の増幅の必要条件として、BRCA1, BRCA2がどういった意義をもつかについては更なる検討が必要と思われる。

今回のわれわれの研究により、Klinefelter 症候群および女性由来の癌細胞においてDosage compensationの異常として、不活化X染色体の欠失と活性型X染色体の増幅が随伴して見られることを明らかにした。このことは女性の癌や、Klinefelter 症候群由来の癌感受性遺伝子座としてのX染色体が癌抑制遺伝子よりは、むしろ癌遺伝子的役割を果たす可能性を示したもので、35年前に報告されたBarr bodyの欠損の生物学的意義を一步解明したといえる。

## 研究発表

### (1) 英文原著

1. Distinctive epigenetic phenotype of cancer testis antigen genes among seminomatous and non-seminomatous testicular germ cell tumors. Zhang C, Kawakami T, Okada Y, and Okamoto K\* Genes, Chromosomes and Cancer 43:104-112. 2005.
2. Kawakami T, Zhang C, Taniguchi T, Kim CJ, Okada Y, Sugihara H, Hattori T, Reeve AE, Ogawa O, Okamoto K.; Characterization of loss-of-inactive X in Klinefelter syndrome and female derived cancer cells. ONCOGENE 23: 6163 2004
3. Kawakami, T., Okamoto, K., Ogawa, O. Okada, Y.: XIST unmethylated DNA fragments in male-derived plasma as a tumour marker for testicular cancer. Lancet, 363: 40, 2004
4. Kawakami, T., Okamoto, K, Sugihara, H. Hattori, T. Reeve, A. E. Ogawa, O. Okada, Y.: The MET proto-oncogene is not a major target for the gain of chromosome 7 in testicular germ-cell tumors of adolescents. Virchows Arch, 444: 480, 2004
5. Kawakami, T., Okamoto, K., Kataoka A, Koizumi S, Iwaki H, Sugihara H, Reeve AE, Ogawa O, Okada Y.: Multipoint methylation analysis indicates a distinctive epigenetic phenotype among testicular germ cell tumors and testicular malignant lymphomas. Genes Chromosomes Cancer, 38: 97, 2003
6. Kawakami, T., Okamoto, K., Ogawa, O., Okada Y.: Multipoint methylation and expression analysis of tumor suppressor genes in human renal cancer cells. Urology, 61: 226, 2003
7. Kawakami T, Okamoto K, Sugihara H, Hattori T, Reeve AE, Ogawa O, Okada Y; The Roles of Supernumerical X chromosomes and XIST expression in Testicular Germ Cell Tumors. J Urol 169: 1546-52, 2003.

(2) 口頭発表

1. 岡本 圭生. 精巣腫瘍のエピジェネティックスとその臨床応用 (特別講演)  
第 93 回日本泌尿器学会総会 (東京). 2005.
2. 川上享弘、岡本圭生、張誠、岡田裕作: 精巣腫瘍における Cancer Testis Antigen (CTA) 遺伝子の発現制御機構. 第 93 回日本泌尿器学会総会 (東京). 2005.
3. Multipoint Methylation Analysis Indicates a Distinctive Epigenetic Phenotype Among Testicular Germ Cell Tumors and Testicular Malignant Lymphomas:  
Okamoto K, Kawakami T, Sugihara H, Hattori T, Reeve A. E. Ogawa O. Okada Y.  
第 92 回日本泌尿器学会総会(大阪)2004
4. 川上享弘、岡本圭生、杉原洋行、小川修、岡田裕作: 精巣腫瘍における第11番染色体短腕の刷り込み遺伝子領域の脱メチル化とその意義. 第 92 回日本泌尿器学会総会(大阪)2004
- 5 川上享弘、岡本圭生、岡田裕作、杉原洋行、小川修: 精巣腫瘍における癌遺伝子 MCF2 (Xq27)の変異解析. 第 91 回日本泌尿器学会総会(徳島)2003
- 6 岡本圭生、川上享弘、岡田裕作、杉原洋行、小川修: 腎細胞癌における E-cadherin 遺伝子不活化機構についての検討. 第 91 回日本泌尿器学会総会(徳島)2003