

研究成果報告書の概要

講座等名	腎泌尿器外科学講座	事業推進者名	松田 公志
所属部門	がん部門		
分担研究課題	泌尿器科がん疾患における、転写因子 <i>Ovol2</i> の発現と <i>mesenchymal-epithelial transition (MET)</i> との関連性に関する研究		
キーワード	泌尿器科がん、 <i>Ovol2</i> 、MET、腎がん		
講座内の本プロジェクト参加研究者数	2名		
研究組織（本プロジェクトに参加する研究者、大学院生等のリストおよびそれぞれの役割）	谷口久哲：研究全般の実施 松田公志：研究全体の総括		
研究成果の概要（令和元（2019）・令和2（2020）年度の研究成果について）			
<p>Ovo Like Zinc Finger 2 (<i>Ovol2</i>) 遺伝子は Zing-finger ドメインを有する転写因子で、本学においてショウジョウバエから同定された。これまで <i>Ovol2</i> は様々な臓器の発生に関与していることが明らかとなっているが、近年がんの発生においても <i>Ovol2</i> の関与が注目されるようになってきた。そこで我々は、泌尿器科領域における腎がんにおいて、<i>Ovol2</i> の発現の有無について検討を行うとともに、<i>Ovol2</i> とがんの進展・転移にかかわるとされる、上皮間葉転換 (Epithelial-mesenchymal transition; EMT/MET) との関連性について検討を行った。</p> <p>まず、当科において 2008 年から 2010 年の間に行った 96 例の腎がん手術の組織検体を後ろ向きに再評価し、病理学的悪性度を検証した。組織は外科的に採取されたホルマリン固定のパラフィン切片 (FFPE) で、histological subtype, stage, 2012 International Society of Urological Pathology (ISUP) tumor grade (腫瘍細胞の悪性度)、腫瘍サイズなどを評価した。次に、<i>Ovol2</i> が腎がん組織に存在するかを検討するために、RNAscope (<i>in situ</i> hybridization) を行った。正常組織とがん組織の両方が含まれる切片をランダムに抽出し 2 つの連続組織切片を作成。一方の切片に RNAscope <i>in situ</i> hybridization を行い <i>Ovol2</i> の発現を検討、他方は HE 染色を行い正常組織部位とがん組織部位の鑑別を行った。その結果、<i>Ovol2</i>-mRNA は腎の組織において正常組織部位、がん組織部位の両方に発現していることが明らかとなった。(Fig 1) さらに、<i>Ovol2</i>-mRNA は ISUP tumor grade が低い組織の方が ISUP grade が高い組織よりもより多く発現していた。</p> <p>引き続き、我々は 96 の FFPE 検体から Tissue microarray (TMA) を作成した。がん組織標本のうち、最も全組織に占める範囲が広く、grade が高い組織をそれぞれの検体において 2 か所ずつ採取し、TMA を作成した。この TMA 切片をホモゲナイズし RNA を抽出した。そして、nCounter assay を行い、TMA における <i>Ovol2</i> の RNA 量について検討を行った。その結果、<i>Ovol2</i>-RNA は ISUP grade の低いグループの方が、ISUP grade の高いグループよりも発現が多かった。(Fig 2a) また <i>Ovol2</i>-RNA は <i>Ovol2</i> の相同遺伝子である <i>Ovol1</i> の <i>Ovol1</i>-RNA の発現と正の相関を示した。(Fig 2b) <i>Ovol2</i> と EMT 関連遺伝子の発現の関連性において、CDH1, CDH2, VIM, GRHL2, ZEB1 の RNA 発現量との検討を行った。<i>Ovol2</i>-RNA の発現は GRHL2-RNA の発現と弱い正の相関を示し、CDH2-RNA の発現と弱い負の相関を示した。GRHL2 は MET 関連遺伝子であり、CDH2 は EMT 関連遺伝子である。<i>Ovol2</i>-RNA の発現量と CDH1, VIM, ZEB1-RNA の発現量との相関は認めなかった。</p> <p>以上の結果から、<i>Ovol2</i> 遺伝子は腎がんの進展において EMT 関連因子として働いていることが示唆された。今後 <i>Ovol2</i> 関連遺伝子と腎がんの進展におけるさらなる研究を行う予定である。</p>			

Fig 1. *Ovo1/2*-mRNA expression in clear cell renal cell carcinoma in RNAscope section

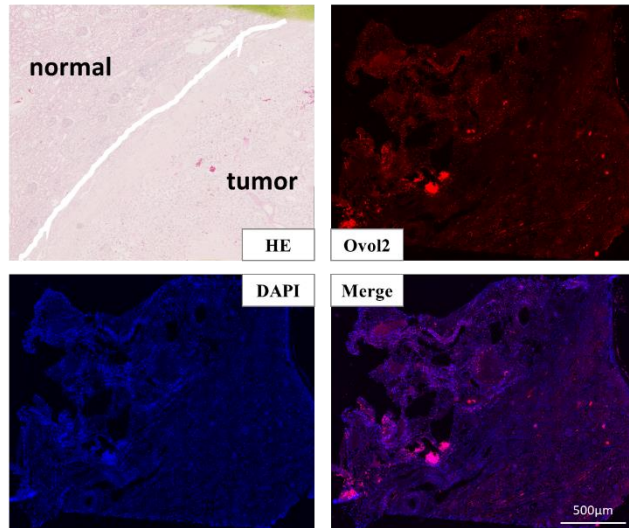


Fig 2.

