

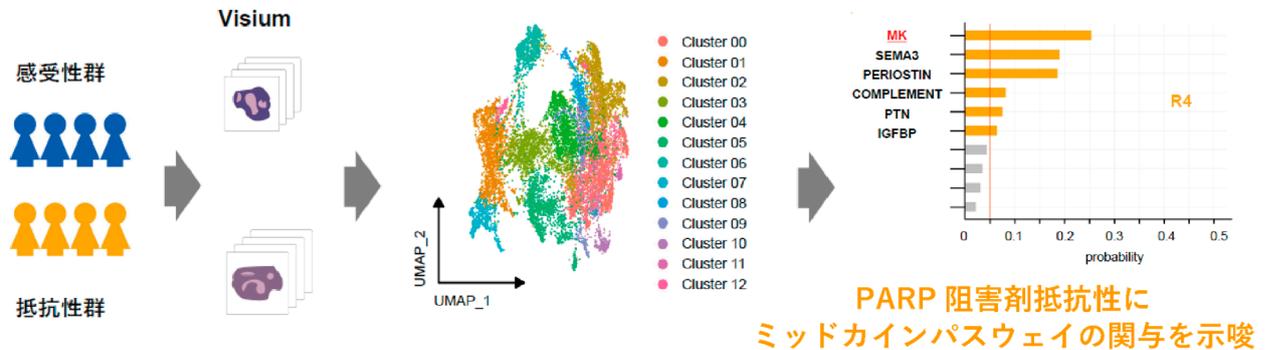
【目的】 卵巣癌は、様々な組織型が知られており、異なる分子生物学的背景および臨床症状を呈する。従って、組織型毎に研究を進める必要があり、希少な組織型では十分に研究は行われていない。また、PARP 阻害剤の臨床応用により卵巣癌治療の転換点を迎えている。PARP 阻害剤により、卵巣癌全体では患者の予後改善が期待されるが、個人レベルで見ると、効果不良症例も経験する。本研究においては、空間的トランスクリプトーム解析に基づいて、PARP 阻害剤抵抗性の高異型度漿液性癌と、成熟奇形腫の悪性転化の病態に迫ることを目的としている。

【方法】 卵巣高異型度漿液性癌 8 症例と卵巣成熟奇形腫の悪性転化 5 例に対して、10X Genomics 社の Visium により空間的トランスクリプトーム解析を行った。卵巣高異型度漿液性癌の解析においては、PARP 阻害剤の奏功例 4 例と非奏功例 4 例で比較を行い、治療抵抗性に関わる因子を検索した。成熟奇形腫の悪性転化においては、癌細胞のみに着目した解析を行い、同定された因子に関して、当研究室で樹立した細胞株を用いて機能解析を行った。

【結果】 高異型度漿液性癌の 8 例のデータを統合し、遺伝子発現をもとにしてクラスターに分類し、癌細胞を多く含むスポットと間質細胞を多く含むスポットを同定した。そして、PARP 阻害剤の関与が示唆される因子として、ミッドカインパスウェイが同定された。成熟奇形腫の悪性転化においては、癌細胞を多く含むスポットの特徴として、KLF5 が発現上昇していることが見いだされた。細胞株を用いた解析においても、KLF5 の発現抑制により、細胞増殖は著明に抑制され、アポトーシスが誘導される結果が得られた。従って、空間的トランスクリプトーム解析により、2 種類の卵巣癌における新たな知見がもたらされた。

空間的トランスクリプトーム解析に基づく病態解明

1. 高異型度漿液性癌



2. 成熟奇形腫の悪性転化

