

P3-4-3 卵巣癌における EMT 現象の意義

大阪医大

高井雅聡, 寺井義人, 川口浩史, 中村路彦, 藤原聡枝, 兪 史夏, 田中良道, 田中智人, 恒遠啓示, 金村昌徳, 田辺晃子, 大道正英

【目的】EMT (Epithelial Mesenchymal Transition: 上皮間葉転換) とは上皮細胞が間葉系細胞へ形質転換する現象であり, E-cadherin の減弱と Snail や Slug の発現が指標となる. EMT 現象は腫瘍の浸潤や転移に重要であるが卵巣癌での意義については明らかでない. 今回我々は, これらの EMT 現象関連因子の発現と卵巣癌の臨床病理学的因子や予後との関連を臨床検体において比較し, EMT 現象の意義について検討した. 【方法】当科で初回手術を行い倫理委員会で承認を得た上で同意を得た上皮系卵巣癌悪性腫瘍 200 例 (漿液性腺癌 73, 粘液性腺癌 34, 明細胞腺癌 32, 類内膜性腺癌 32, その他 16, 境界悪性 13; I 期 82, II 期 14, III 期 85, IV 期 19) の原発巣と評価可能な転移巣 40 例 (播種転移 34, リンパ節転移 13) から Tissue microarray を作成し, EMT 現象関連因子の免疫組織染色を施行した. E-cadherin の減弱と Snail または Slug の核内染色を認めた場合を EMT 現象陽性として評価した. 【成績】EMT 現象陽性率は, 漿液性腺癌 16.7%, 粘液性腺癌 14.3%, 類内膜性腺癌 6.2%, 明細胞腺癌 34.4% と, 明細胞腺癌では他組織型より高率であった. 播種転移陽性群では陰性群と比較して原発巣での EMT 現象陽性率は有意に高かった. 播種転移ならびにリンパ節転移を有する症例では, 原発巣と転移巣の EMT 現象の発現率に相関は無かった. 原発巣での EMT 現象陽性群は陰性群と比較し無増悪生存期間ならびに全生存期間が有意に ($P < 0.05$) 短縮していた. 多変量解析では, 原発巣での EMT 現象は独立した予後因子であった. 【結論】卵巣癌における EMT 現象は, 卵巣癌の特徴的な転移様式である播種転移を強く反映し, 予後因子としても有用であることが示唆された.

P3-4-4 卵巣癌組織におけるインターロイキン 6 (IL-6) とその受容体の発現が予後に与える影響の解析大阪大¹, 岐阜大²磯部 晶¹, 澤田健二郎¹, 小倉寛則², 木瀬康人¹, 川島英理子², 牧野 弘², 水野智子², 木村 正¹, 森重健一郎²

【目的】卵巣癌担癌患者において, 血清 IL-6 値が高値であることが知られているが, IL-6 が卵巣癌の進展に果たす役割においてはまだまだ未解明である. そこで, IL-6 シグナルに焦点をあてた治療の可能性を検討するべく, 組織マイクロアレイを用いて卵巣癌患者における IL-6 およびその受容体 (IL-6R) の発現を検討し, 予後に与える影響について, 後方視的に解析し検討を加えた. 【方法】倫理委員会承認のもと, 2006 年 1 月から 2011 年 9 月の 6 年間に治療を行った卵巣癌症例 94 例からなる組織マイクロアレイを作成の上, IL-6 および IL-6R による免疫染色を行い, 各組織検体を強陽性群と弱陽性・陰性群に分類のうえ予後に与える影響について詳細な検討を加えた. 【成績】平均年齢 54.5 歳. IL-6 強陽性群は 7 例 (7.4%), 弱陽性・陰性群は 87 例 (92.6%) であり, IL-6R 強陽性群は 22 例 (23.4%), 弱陽性・陰性群は 72 例 (76.6%) であった. 組織型別では, 特に粘液性腺癌において, 15 例中 7 例 (46.7%) と高頻度に IL-6R の強発現を認めた. IL-6, IL-6R の両者ともに強陽性であった症例は 2 例のみであった. IL-6 の発現は予後に影響を与えなかったが, III-IV 期の進行卵巣癌患者において, IL-6R 強陽性群は有意に無病生存期間 (9 months VS 20.5 months) が短縮していた. 【結論】IL-6 の卵巣癌細胞からの発現頻度は低く, 卵巣癌における IL-6 シグナルは, 癌周辺環境などよりパラクラインに分泌される IL-6 によって活性化される可能性が示唆された. IL-6R は進行卵巣癌における予後因子であり, これを標的とした治療の可能性が提示された.

P3-4-5 上皮性卵巣癌の予後を規定する GNAS 遺伝子と関連タンパク Gsα 発現の予後予測マーカーとしての有用性の検討

慶應大

富永英一郎, 津田浩史, 赤羽智子, 橋本志歩, 千代田達幸, 山上 亘, 野村弘行, 片岡史夫, 鈴木 淳, 進 伸幸, 青木大輔, 吉村泰典

【目的】上皮性卵巣癌は婦人科癌の中では予後不良である. 標準治療に対する効果予測マーカーの存在は標準治療無効例の選別につながる. そこでマイクロアレイ解析にて標準治療を施行した進行上皮性卵巣癌 (EOC) の予後と関連する候補遺伝子を抽出し, 候補遺伝子のタンパク発現の有用性について検討した. 【方法】対象は粘液性と明細胞腺癌を除く文書同意を得た EOC (II-IV 期) 症例. (1) 33 例でマイクロアレイ解析を施行し, 予後因子として無増悪生存期間 (PFS) に関与する遺伝子を検索した. (2) (1) で選別した遺伝子を対象に, 107 例で定量的 PCR 法にて DNA コピー数および RNA 発現と PFS との相関を解析した. (3) (2) で DNA コピー数を解析した 20 例を対象に, 免疫組織化学的手法 (IHC) により候補遺伝子タンパク発現と局在および DNA コピー数との関連を解析した. (4) (1) (2) とは異なる 55 例における候補遺伝子タンパクの発現を IHC により検索し PFS との関連を解析した. 【成績】(1) マイクロアレイ解析では PFS に関与する 50 遺伝子が抽出され ($p < 0.001$), GNAS 遺伝子に着目した. (2) GNAS 遺伝子増幅群で PFS の短縮を認め ($p = 0.01$), 多変量解析においても GNAS 遺伝子の増幅と手術完遂度が独立した予後予測因子であった. (3) GNAS 遺伝子関連タンパク Gsα は癌細胞の細胞質内に局在し, その発現は遺伝子非増幅群 (3/14 例) よりも増幅群 (5/6 例) で多く認められた ($p < 0.05$). (4) Gsα 発現群 (19 例) は非発現群 (36 例) よりも PFS の短縮を認めた ($p = 0.03$). 【結論】GNAS 遺伝子増幅は, 標準治療を受けた EOC の独立した予後予測因子であり, Gsα 発現症例は予後不良であったことから Gsα は標準治療を受けた EOC の予後予測マーカーと成り得る可能性が示唆された.