

P1-121 卵巣癌における TADG-14 Variant, Hepsin Variant の発現

広島総合病院¹, 広島市立安佐市民病院², 重政レディースクリニック³
 澤崎 隆¹, 重政和志³, 谷本博利², 山本雅子¹, 藤本英夫¹, 内藤博之¹

【目的】我々はこれまでに、癌の診断や予後推定に役立つマーカーの検索を模索するなかで Differential Display とそれに続く subcloning により癌において過剰発現を示すプロテアーゼ遺伝子の同定を行ってきた。今回、これらの癌において過剰発現が認められたプロテアーゼ遺伝子のうち、セリンプロテアーゼに属する Hepsin Variant および kallikrein family である TADG-14 Variant について卵巣癌における発現を解析した。【方法】あらかじめ同意の得られた患者の手術検体 102 例（正常卵巣 10 例、良性腫瘍 10 例、中間群 10 例、悪性腫瘍 72 例）より mRNA を抽出し、Realtime-PCR 法により正常卵巣、良性腫瘍ならびに卵巣癌におけるこれら遺伝子の mRNA 発現を臨床進行期、組織型別に解析した。【成績】Hepsin Variant および TADG-14 Variant の mRNA 過剰発現は、卵巣癌が正常卵巣および良性腫瘍に対し有意であった。また、臨床進行期別では進行癌症例が早期癌症例より有意に過剰発現しており、組織型別では TADG-14 Variant については明細胞腺癌が他の組織型より有意に過剰発現していた。【結論】Hepsin Variant および TADG-14 Variant は正常卵巣ではほとんど mRNA 過剰発現がみられない一方で卵巣癌、特に進行した症例において高率に過剰発現が認められ、腫瘍の発育、浸潤に関与するプロテアーゼと考えられた。また、TADG-14 Variant は明細胞腺癌診断の補助マーカーとして有用である可能性が示唆された。

P1-122 卵巣癌において組織因子 (tissue factor) 発現はその浸潤と進展に関連する

信州大

吉田順子, 菊地範彦, 堀内晶子, 長田亮介, 陳 曉軍, 小西郁生

【目的】組織因子(tissue factor, TF)は 47 kDa の膜貫通型蛋白であり、生理的には外因系血液凝固に関与しているが、近年、TF が血管新生、細胞接着、免疫応答など凝固能以外の機能も有することで癌の進展に関与する可能性が注目されている。今回、上皮性卵巣腫瘍における組織因子の発現を検討し、卵巣癌細胞におけるその機能的意義を解析した【方法】1) 患者の同意を得て採取した上皮性卵巣腫瘍 95 例（良性 15 例、境界悪性 13 例、癌 67 例）の原発巣と進行癌の腹膜転移巣 18 例について、抗 TF 抗体を用いて免疫染色を行った。2) 卵巣癌細胞株 4 種 (SKOV3, A2780, A2780/CDDP, OVCAR-3) の TF 発現を RT-PCR, Western blot, 蛍光免疫染色にて検討した。3) SKOV3 に TF-siRNA を導入し、増殖能と浸潤能への影響を WST-1 assay および matrigel invasion assay にて検討した。【成績】1) TF 強陽性は良性 0% (0/15), 境界悪性 31% (4/13), 癌 85% (57/67) に認められた ($p < 0.0001$)。卵巣癌のうち 1+2 期に比して 3+4 期で TF 発現が亢進している傾向が認められ、また腹膜転移巣の 83% が TF 強陽性であった。2) 卵巣癌細胞株のうち、SKOV3 細胞において TF の mRNA と蛋白の発現が認められ、蛍光染色ではその細胞質および細胞膜に TF 発現が観察された。3) TF-siRNA の導入により SKOV3 細胞の浸潤能が減弱した。【結論】上皮性卵巣腫瘍において、組織因子 (tissue factor) はその悪性度に関連し、また卵巣癌では浸潤能亢進を介してその進展に関与している可能性が示唆された。

P1-123 卵巣癌細胞の増殖における Hedgehog シグナル伝達経路の関与

信州大

陳 曉軍, 菊地範彦, 堀内晶子, 長田亮介, 馮 玉珍, 塩沢丹里, 小西郁生

【目的】Hedgehog (Hh) シグナルは胎生期の形態発生に関与するが、近年、その異常が消化器腫瘍などの発生に関与している可能性が報告された。今回、卵巣上皮性腫瘍における Hh シグナルの関与を解析した。【方法】1) 患者の同意を得て採取した手術標本の正常卵巣表層上皮 6 例、上皮性卵巣腫瘍 76 例（良性 13 例、境界悪性 15 例、悪性 48 例）について、Hh シグナルの ligand である Sonic Hh (SHh), 受容体の Patched (Pach), 細胞内シグナル伝達因子の Smoothened (Smo) および Gli-1 の発現を免疫染色にて観察した。2) 卵巣癌細胞株 4 種 (SKOV3, A2780, A2780/CDDP, OVCAR3) における Hh シグナル関連因子の発現を RT-PCR, Western blot を用いて検討した。3) Hh シグナル発現卵巣癌細胞 A2780 に Hh inhibitor の cyclopamine を添加し、SHh, Pach, Smo, Gli-1 の発現の変化を RT-PCR にて検討するとともに、増殖能に及ぼす影響を WST-1 assay にて検討した。【成績】1) Hh シグナル関連因子の発現は正常卵巣表層上皮では陰性であったが、良性および境界悪性腫瘍の一部で発現が認められ、卵巣癌では発現が有意に亢進していた。また卵巣癌では SHh, Pach, Smo 発現が、増殖マーカーの Ki-67 発現と有意な相関を認めた。2) 4 種の卵巣癌細胞のいずれも Hh シグナル関連因子の発現が確認された。3) cyclopamine 添加により、A2780 細胞の Smo および Gli-1 mRNA の発現抑制が認められ、72 時間後の細胞増殖が 50% 抑制された。【結論】上皮性卵巣癌の腫瘍発生過程で Hh シグナルがスイッチオンされている可能性が示唆された。また卵巣癌細胞増殖のシグナル伝達経路において Hh が重要な働きをしている可能性があり、新たな分子標的となる可能性が示唆された。