

K-1 上皮性卵巣癌における *BRCA1/2* を含む癌抑制遺伝子の染色体欠失領域 (Loss of Heterozygosity; LOH) の同定

東京大

織田克利, 上原ゆり子, 中川俊介, 池田悠至, 桒山智子, 庄司恵子, 谷川道洋, 清木孝之, 平池 修, 矢野 哲, 上妻志郎, 武谷雄二

【目的】*BRCA1/2* は家族性乳癌・卵巣癌の原因遺伝子であるが, 非家族性卵巣癌においてもメチル化による蛋白発現量の低下が報告されている。*BRCA1/2* の機能を欠失した腫瘍 ('BRCAness' と総称) では DNA 修復能に障害があり, 分子標的治療薬として PARP (poly ADP-ribose polymerase) 阻害剤の有効性が注目されている。我々は上皮性卵巣癌において 'BRCAness' 群を効率的に抽出する方法として, *BRCA1/2* を含む癌抑制遺伝子の LOH に着目した。【方法】倫理委員会の承認のもと同意が得られた上皮性卵巣癌 56 例 (漿液性腺癌 13 例, 類内膜腺癌 12 例, 明細胞腺癌 31 例) から DNA を抽出した。SNP タイピングアレイ (250K) により, *BRCA1* (17q21.2) と *BRCA2* (13q13.2) の LOH について, 同一染色体上の他の癌抑制遺伝子 *NF1* (17q11.2), *RBI* (13q14.2), 及び *p53* (17p13.1) の LOH の有無とあわせて解析した。【成績】*BRCA1* の LOH は 15 例 (27%), *BRCA2* の LOH は 13 例 (23%) で, あわせて 19 例 (34%) に少なくとも一方の LOH が検出された。*BRCA1* と *NF1* は 1 例を除き全例で, *BRCA2* と *RBI* は全例で, LOH が共通して生じていた。また, *BRCA1* または 2 の LOH 陽性 19 例中 17 例 (89%) で, *p53* の LOH が陽性であった。*BRCA1/2* の両方に LOH が存在した症例は, 漿液性腺癌において 13 例中 8 例 (62%) にみられ, 他の組織型 43 例中 1 例 (2%) に比べ, 有意に高頻度であった ($p < 0.01$ by Fisher's exact test)。【結論】漿液性腺癌では, *BRCA1/2* 両方に LOH を有する症例が多く, PARP 阻害剤が有効である可能性がある。*BRCA1/2* の LOH は他の癌抑制遺伝子の LOH と高頻度に共存しており, PARP 阻害剤と, *NF1*, *RB*, *p53* シグナル経路を標的とした薬剤との併用も, 新たな治療戦略の一つと考えられた。

K-2 *BRCA1* 変異陽性卵巣癌患者における胚細胞性コピー数多型プロファイル新潟大¹, 長岡赤十字病院², 長岡中央総合病院³吉原弘祐¹, 安達聡介¹, 関根正幸², 加勢宏明³, 八幡哲郎¹, 田中憲一¹

【目的】近年コピー数多型 (copy number variation, CNV) は, 稀な遺伝的疾患の原因としてだけでなく, 自己免疫疾患, 精神神経疾患などの発症リスクとして報告されている。今回我々は, *BRCA1* 変異陽性卵巣癌患者における胚細胞性 CNV の分子生物学的特徴を同定することを目的とした。【方法】十分な説明後に同意の得られた *BRCA1* 変異陽性卵巣癌 51 症例 (*BRCA1* 群), 孤発性卵巣癌 33 症例 (孤発群), 65 歳以上で癌と診断されたことのない女性 47 例 (正常群) を対象とし, Affymetrix 社 Genome-Wide Human SNP array 6.0 を用いて CNV を同定した。尚, 本研究は遺伝子倫理委員会の承認を得ている。【成績】症例あたりの総 CNV 数及び Amplification 数は, 孤発群で有意に高く (Kruskal-Wallis test, $p = 0.011$, $p < 0.0001$), Deletion 数は *BRCA1* 群で有意に高かった ($p = 0.0096$)。特に 50Kb 以下の small-scale deletion の頻度が *BRCA1* 群で多かった。また, 症例毎の CNV 領域の長さとの間に弱い相関が認められた (Spearman $r: 0.47$, $p < 0.0001$)。さらに, Database of Genomic Variants に登録されておらず *BRCA1* 変異陽性卵巣癌症例にのみ同定された新規の CNV は 31 領域あり, その *BRCA1* 特異的 CNV 上には 241 個の遺伝子がオーバーラップしていた。これらの遺伝子は, 『purine metabolism』, 『14-3-3-mediated signaling』パスウェイと有意な関連性を示した (Fisher's exact test, $p < 0.01$)。【結論】*BRCA1* 変異陽性卵巣癌は, 孤発性卵巣癌, 正常群とは異なる独自の胚細胞性 CNV プロファイルを有していた。*BRCA1* 変異陽性卵巣癌患者に特異的な胚細胞性 CNV の意義を明らかにするためには, 更なる解析が必要であろう。

K-3 卵巣癌細胞における Histone deacetylase (HDAC) 阻害剤と抗癌剤の併用効果信州大¹, 信州大免疫制御²林 晶子¹, 堀内晶子¹, 布施谷千穂¹, 菊地範彦¹, 林 琢磨², 塩沢丹里¹

【目的】近年, Histone deacetylase (HDAC) 阻害剤は悪性リンパ腫などの血液癌に対する新たな分子標的薬剤として臨床試験が行われているが, 固形癌における HDAC 抑制の効果については不明である。そこで, 上皮性卵巣腫瘍における HDAC の発現と HDAC 阻害の効果を検討した。【方法】1) 患者の同意を得て採取した上皮性卵巣腫瘍 116 例における class 1 HDAC である HDAC1, HDAC2 および HDAC3 発現を免疫染色にて検討した。2) 7 種の卵巣癌細胞株での HDAC 発現を検討し, HDAC 阻害剤 (TSA, Apicidin, SAHA) の細胞増殖能およびアポトーシスに対する効果を検討した。3) HDAC 阻害剤と抗癌剤 (CDDP, Paclitaxel, SN38) を併用した際の効果を in vitro およびマウス皮下移植腫瘍にて検討した。【成績】1) HDAC 1, HDAC2 および HDAC3 発現は良性腫瘍と比較して卵巣癌で有意に増強していた。患者生存期間の解析では, HDAC1 強陽性症例は有意に生存期間が短縮していた。2) 卵巣癌細胞株は HDAC1, HDAC2, HDAC3 を発現し, HDAC 阻害剤添加により細胞増殖が有意に抑制され, 活性化型 PARP および cleaved Caspase 3 が誘導された。さらに, 細胞周期の解析から G1 期から S 期への移行が阻害され, cyclin A 発現が減弱した。3) SAHA と抗癌剤を併用した際, 相加もしくは相乗効果が認められた。【結論】class 1 HDACs 発現亢進は上皮性卵巣腫瘍の悪性度と関連しており, HDACs の抑制が卵巣癌の新たな分子標的治療となりうると考えられた。