

**P2-20-13 卵巣明細胞腺癌における IL-6 シグナルに関する検討**

慈恵医大

矢内原臨, 岡本愛光, 齊藤美里, 平田幸広, 飯田泰志, 高倉 聡, 山田恭輔, 落合和徳, 田中忠夫

【目的】腫瘍局所免疫は癌の発生及び進展に関わる。これまでに、我々は卵巣癌における免疫関連遺伝子の網羅的発現解析により、明細胞腺癌では IL-6 が高発現であることを確認した。そこで本研究では、明細胞腺癌における IL-6 シグナルの関与を明らかにすることを目的とした。【方法】(1) 卵巣明細胞腺癌細胞株 HAC2 を用い、siRNA 法により IL-6 発現を抑制し、細胞増殖能及び抗癌剤感受性 (シスプラチン、パクリタキセル) について MTT 法にて検討した。(2) Informed consent の得られた上皮性卵巣癌 72 症例 (明細胞腺癌 40 例、漿液性腺癌 32 例) を対象として、手術検体よりホルマリン固定組織切片を作成し、IL-6 受容体の一つである IL-6Ra 発現を免疫組織染色法により検討した。細胞染色陽性率からスコアリングし、臨床病理学的因子との相関を検討した。【成績】(1) HAC2 における IL-6 発現は siRNA 法によりコントロールに比べ約 80% 抑制された。細胞増殖能の検討では、両者間に変化を認めなかった。一方、抗癌剤感受性については、シスプラチン、パクリタキセルのいずれの薬剤においても、IL-6 発現抑制により IC50 は半分以下に減少した。(2) 卵巣癌における IL-6 受容体発現は、細胞染色陽性率からスコアリング (0, <5%; 1, 5-25%; 2, 25-50%; 3, >50%) し、強染色症例 (スコア 2, 3) は全体の 72% であった。また、染色強度と組織型、病期ならびに予後との相関関係は認めなかった。【結論】IL-6 及び IL-6 受容体は卵巣明細胞腺癌において高頻度の高発現しており、in vivo の解析から IL-6 高発現は薬剤耐性と関連していたことより、IL-6 シグナルは卵巣明細胞腺癌における分子標的となる可能性が示唆された。

**P2-20-14 卵巣明細胞腺癌における HNF1β の生物学的意義の検討**

京都大

岡本尊子, 万代昌紀, 松村謙臣, 山口 建, 小阪謙三, 馬場 長, 濱西潤三, 山村省吾, 安彦 郁, 姜 賢淑, 吉岡弓子, 小西郁生

【目的】近年、HNF1β が卵巣明細胞腺癌において特異的に発現していることが報告された。以前我々がマイクロアレイ解析で同定し報告した、明細胞腺癌を特徴づける遺伝子群 Ovarian Clear Cell Signature (OCCC signature) には Hepatocyte nuclear factor 1β (HNF1β) が含まれており、明細胞腺癌に HNF1β を motif にもつ遺伝子が高発現していることを確認した。そこで今回、卵巣明細胞腺癌における HNF1β 発現の生物学的意義に着目し、特に増殖が遅いこと、細胞質にグリコーゲンを貯留するという性質に与える影響について解明することを目的とした。【方法】1) 明細胞腺癌細胞株 RMG-2 に HNF1β 遺伝子に特異的な shRNA を導入した。マイクロアレイ解析を行って、OCCC signature における HNF1β 遺伝子発現抑制の影響を検討した。2) その細胞株を用い HNF1β の細胞増殖と cell cycle に与える影響を検討した。3) さらに HNF1β 抑制株における細胞内へのグルコース取り込みおよび、glucose transporter 発現への影響について検討した。【成績】shRNA で HNF1β 発現を抑制することにより、OCCC signature の発現プロファイルが非明細胞腺癌のパターンに変化することが判明した。また、HNF1β 発現抑制により有意に増殖活性が亢進し、それは G1 arrest 解除による影響と考えられた。さらに HNF1β 発現を抑制することにより、glucose transporter の発現が抑制され、グルコースの細胞内への取り込みも減少した。【結論】卵巣明細胞腺癌において HNF1β 発現がその生物学的特性に影響を与えている可能性が示唆された。

**P2-20-15 卵巣明細胞腺癌における Podoplanin の発現と細胞増殖との関連**

藤田保健衛生大

大江収子, 長谷川清志, 加藤利奈, 市川亮子, 鳥居 裕, 石井梨沙, 小宮山慎一, 宇田川康博

【目的】Podoplanin (PDN) は悪性中皮腫やリンパ管内皮のマーカーであり、種々の悪性細胞にもその発現は認められるものの、その詳細な機能は不明な点が多い。我々は、上皮性卵巣癌に PDN が発現し、中でも明細胞腺癌に比較的高発現していること (免疫染色にて 54.5%)、またその発現と Ki-67 が逆相関していることから細胞増殖に関与している可能性を報告してきた。今回、PDN 遺伝子の発現と細胞増殖に関して検討した。【方法】1) 卵巣明細胞腺癌株 4 株 (RMG-1, OVMANA, OWISE, OVTOKO) の PDN mRNA の発現を RT-PCR で確認したところ、1 株 (OVMANA) に認められた。RMG-1 を用いて PDN 遺伝子強制発現株 (RMG-1-Pod) を、OVMANA を用いて siRNA による PDN 遺伝子発現抑制株 (OVMANA-Pod-ND) を作成した。2) 各細胞株と各親株とにおける Ki-67, p27, cyclin D1 mRNA の発現変化を RT-PCR にて比較検討した。【成績】RMG-1 と比較して、RMG-1-Pod は Ki-67 の発現が約 68% 減少し、p27 の発現は約 28% 増加した。また、OVMANA-Pod-ND の PDN 発現は 66.7% 抑制され、Ki-67 の発現は約 32% 増加し、p27 の発現は約 44% 減少した。なお、cyclin D1 の発現に変化は認められなかった。【結論】PDN は細胞増殖を抑制する機能を有することが示唆された。明細胞腺癌は他の組織型と比較して増殖能が低く、抗癌剤の感受性が低いことが細胞生物学的特性とされており、この特性の一つに PDN が関与している可能性がある。現在 siRNA ベクターを用いた PDN 発現安定抑制株を作成し、増殖能、浸潤能や抗癌剤感受性を検討中であり、これらの結果も合わせて報告する。