

P2-56-2 包括的メタボロミクス解析による卵巣明細胞腺癌細胞の代謝特性解明：転写因子 *HNF1β* による糖取り込み亢進とアミノ酸代謝制御は、卵巣明細胞腺癌の治療ターゲットとなりうる

京都大¹、近畿大²

天野泰彰¹、松村謙臣¹、山口 建¹、馬場 長¹、濱西潤三¹、吉岡弓子¹、安彦 郁¹、小西郁生¹、万代昌紀²

【目的】抗癌剤抵抗性の卵巣明細胞腺癌（OCCC）には新たな治療法開発が急務である。我々は、OCCCでは酸化ストレス環境により、転写因子 *HNF1β* を含む特有の遺伝子群が誘導され、糖取り込みが亢進していることを報告した。今回、新たな治療標的の発見を目的として、包括的メタボロミクス解析により、*HNF1β* による代謝制御が OCCC の生存と酸化ストレス耐性に与える影響を詳細に検討した。【方法】OCCC 細胞株の *HNF1β* 抑制株を作成。包括的メタボロミクス解析により、control 株と比較検討した。又、臨床卵巣癌症例におけるアミノ酸輸送体、特にグルタチオン（GSH）関連遺伝子発現を解析した。更に GSH の基質であるシスチン輸送体 rBAT 発現、その機能を解析した。【成績】*HNF1β* 発現株（control 株）は、抑制株より、有意に乳酸産生が多く、TCA サイクルへの流入が低かった（各 $p < 0.05$ ）。これは、酸素供給下でも解糖系が亢進する Warburg 効果と呼ばれるが、 NAD^+/NADH 比が低下していることから、（ $p < 0.05$ ）、過剰な糖供給が原因と考えられた。また、複数のアミノ酸、アミノ化合物が変動していた。Control 株では重要な細胞内抗酸化物質 GSH も有意に多く（ $p < 0.05$ ）、その理由としてシスチン輸送系 b^0+ 構成遺伝子（rBAT, BAT1）の高発現を認めた（ $p < 0.05$ ）。rBAT 抑制により、有意に細胞内 GSH が減少し、細胞内活性酸素種が増加することを確認した（各 $p < 0.05$ ）。【結論】*HNF1β* は、糖取り込み亢進により Warburg 効果を引き起こし、細胞増殖、細胞内活性酸素種減少に貢献している。また、シスチン取り込みによる細胞内 GSH 量増加も、細胞外ストレス耐性に有利に働く。これらの OCCC 特異的代謝経路は、新たな治療標的になりうると思われる。

P2-56-3 明細胞腺癌において HDAC7 の阻害は HIF-1 の活性化を抑制する

東海大¹、東海大八王子病院²

平澤 猛¹、平野結希¹、植山知明¹、林 優¹、後藤優美子¹、田島敏樹¹、池田仁恵¹、信田政子¹、村松俊成²、石本人士¹、和泉俊一郎¹、三上幹男¹

【目的】これまでに我々は卵巣明細胞腺癌において Hypoxia Inducible Factor-1（HIF-1）が高い転写活性を有し、明細胞腺癌の微小環境に即した種々の腫瘍増殖因子の発現を調節していることを報告している。そこで今回、HIF-1 の転写調節に関わることが示唆されているヒストン脱アセチル化酵素 7（HDAC7）の発現の意義、さらに HDAC 阻害剤による HIF-1 活性化阻害剤の可能性について検討したので報告する。【方法】2005 年-2011 年に当院にてインフォームド・コンセントの得られた上皮性卵巣癌 74 例を用いて HIF-1 α ならびに HDAC7 の発現について免疫染色を施行し、臨床病理学的解析を行った。また、各種明細胞腺癌株へ HDAC 阻害剤（Vorinostat）を投与し、HDAC7 の阻害が HIF-1 の活性化に与える影響を検討した。【成績】HIF-1 の転写活性は漿液性腺癌に比して明細胞腺癌で有意に高値を認め（ $p = 0.073$ ）、核ならびに細胞質内の HIF-1 α 量も最も高値を示した。一方、免疫染色では、明細胞・粘液性腺癌で HIF-1 α ならびに HDAC7 の強陽性を認め、とりわけ核で強く発現している症例を多く認めた。また、各種培養株へ Vorinostat を添加すると、HIF-1 の下流因子の阻害が認められた。【結論】明細胞腺癌では HIF-1、HDAC7 の高発現が悪性形質の獲得に関与し、HDAC 阻害剤は HIF-1 の転写調節を通じた、新たな明細胞腺癌の治療標的となり得ることが示された。

P2-56-4 XIAP は卵巣明細胞腺癌の治療 target になりうる

防衛医大

宮本守員、高野政志、後藤友子、加藤雅史、澁谷剛志、松浦寛子、佐々木直樹、青山 真、曾山浩明、平田純子、笹 秀典、古谷健一

【目的】卵巣明細胞腺癌（CCC）における抗アポトーシス蛋白の一つである XIAP の発現の意義を検討する事【方法】免疫組織学的（IHC）に当院で初回手術をした 90 例の CCC の XIAP の発現を評価し、臨床病理学的因子との関連を検討した。また、CCC 細胞株（KK）に対して siRNA あるいは阻害作用薬（Phenoxodiol（Phe））で XIAP の発現を低下させ cisplatin（P）感受性が増加するかを検討する。当検討は当院 IRB 審査の承認を受けている。【成績】IHC で 30/90（33%）の症例に XIAP の高発現を認め、高発現群は低発現群より、有意に化学療法の実効率が低く（10% vs 65%, $p < 0.01$ ）、II-IV 期の XIAP 高発現群は PFS（HR=3.04, $p = 0.01$ ）、OS（HR=2.85 $p = 0.03$ ）共に予後不良であった。KK を siRNA で XIAP の発現を低下させたところ、シスプラチンの感受性が増強した。また Phe 単剤での IC50 は 3.43 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。0, 0.5, 1, 2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で、Phe を 24 時間治療後に P を添加した。Phe で治療した KK は XIAP, Akt の発現低下を認めた。また IC50 はそれぞれ 8.6, 5.8, 4.6, 2.6 μM と Phe の濃度依存性に P の IC50 の低下を認めた。【結論】XIAP 高発現は CCC において P 抵抗性と関連しておりさらに予後にも影響を与える標的と考えられる。今後の CCC の治療の有力な target であることが示唆された。