

P1-6-8 子宮類内膜腺癌における ER $\alpha$  セリン 167 リン酸化の臨床的意義の検討坂井市立三国病院<sup>1</sup>, 福井大<sup>2</sup>加藤栄一<sup>1</sup>, 黒川哲司<sup>2</sup>, 折坂 誠<sup>2</sup>, 知野陽子<sup>2</sup>, 品川明子<sup>2</sup>, 吉田好雄<sup>2</sup>

【目的】エストロゲンレセプター (ER)  $\alpha$  翻訳後の修飾が、種々のシグナル伝達経路とのクロストークの重要な調節因子である。ER $\alpha$  のリン酸化は、リガンド非依存性活性に連携しており、MAPK 経路と PI3K-AKT-mTOR 経路との関係が示唆されている。ER $\alpha$  セリン 167 のリン酸化は子宮類内膜腺癌の発生に関与していることが最近判明したが、その臨床的意義は不明である。本研究では、子宮類内膜腺癌における ER $\alpha$  セリン 167 リン酸化の臨床的意義を検討する。【方法】本学倫理委員会承認のもと、2004 年～2009 年まで当院で治療し、予後追跡が可能であった類内膜腺癌 104 例を検討対象とした。P-Ser167-ER $\alpha$ , p-MAPK, p-p90RSK, p-mTOR, p70S6 (p-S6K1) の核内 (n)・細胞質内 (c) 発現を免疫組織学的に検討した。発現陽性は、IRS スコア  $\geq 6$  とし統計学的な解析を実施した。【成績】N-P-Ser167-ER $\alpha$  と c-P-Ser167-ER $\alpha$  また n-p-mTOR と c-p-mTOR に、各々有意な正の相関を認めた。N-p-Ser167-ER $\alpha$  は、進行がんにも認められ易かった。C-p-p90RSK または c-p-S6K1 の発現は、進行度とリンパ管浸潤と有意な相関を認め、N-p-mTOR の発現は grade と有意な相関を認めた。 Kaplan-Meier 法で、n-p-Ser167-ER $\alpha$  と無病生存期間とに有意な相関を認めた。特に p-Ser167-ER $\alpha$  の核・細胞質両方に発現を認めるのは最も予後不良群であった。Cox 比例ハザードモデルでは、grade とリンパ管浸潤が独立した予後不良因子であったが、N-p-Ser167-ER $\alpha$  や n-mTOR の発現は独立した予後因子ではなかった。【結論】子宮類内膜腺癌における ER $\alpha$  セリン 167 のリン酸化は予後不良因子であり、MAPK 経路と PI3K-AKT-mTOR 経路とのクロストークが重要な役目を担っている。

## P1-7-1 上皮性卵巣癌における血管新生因子のバイオマーカーとしての意義

鳥取大<sup>1</sup>, 松江市立病院<sup>2</sup>小松宏彰<sup>1</sup>, 大石徹郎<sup>1</sup>, 板持広明<sup>1</sup>, 島田宗昭<sup>1</sup>, 佐藤慎也<sup>1</sup>, 千酌 潤<sup>1</sup>, 佐藤誠也<sup>1</sup>, 工藤明子<sup>1</sup>, 紀川純三<sup>2</sup>, 原田 省<sup>1</sup>

【目的】血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) 等の血管新生因子は、がんの増殖や転移に関与する。そこで本研究では、上皮性卵巣癌において血清中の血管新生因子がバイオマーカーとなり得るかを知ろうとした。【方法】2006 年から 2012 年に当科で治療を行った上皮性卵巣癌患者のうち、文書により同意が得られた 107 例を対象とした。初回治療前に血液を採取し、血清中の血管新生因子 (VEGF-A, VEGF-C, hypoxia inducible factor: HIF-1 $\alpha$ ) の濃度を ELISA 法により測定し、各因子の濃度と臨床病理学的因子との関連を検索した。生存率は Kaplan-Meier 法で、有意差は log-rank 法を用いて検討するとともに、cox の比例ハザードモデルを用いて予後因子解析を行った。【成績】年齢の中央値は 61 歳 (29～86 歳) であった。進行期は I 期 37 例, II 期 11 例, III 期 40 例, IV 期 19 例で、組織型は漿液性腺癌 65 例, 明細胞腺癌 40 例, 類内膜腺癌 14 例, 粘液性腺癌 8 例であった。各因子の血清中濃度の中央値は VEGF-A で 256 (33～1,771) pg/mL, VEGF-C で 4,902 (1,134～15,537) pg/mL, HIF-1 $\alpha$  で 174 (0～1,240) pg/mL であった。VEGF-A は IV 期症例において有意に高く、手術時の腹水量との間に正の相関を認めた。一方、各因子の濃度と年齢や組織型、リンパ節転移の有無に関連はみられなかった。次に、各因子の濃度中央値により高濃度群と低濃度群にわけて予後解析を行った。累積 5 年生存率は VEGF-A と HIF-1 $\alpha$  の高濃度群で各々の低濃度群に比して有意に低かった。多変量解析の結果、進行期とともに血清 VEGF-A 濃度が独立予後因子となった。【結論】上皮性卵巣癌において血清 VEGF-A は予後予測マーカーとなる可能性が示された。

## P1-7-2 卵巣癌プロテオーム解析による新規バイオマーカーの探索

日本医大<sup>1</sup>, 日本医大統御機構診断病理学<sup>2</sup>高屋 茜<sup>1</sup>, 米山剛一<sup>1</sup>, 川瀬里衣子<sup>1</sup>, 黒瀬主輔<sup>1</sup>, 内藤善哉<sup>2</sup>, 竹下俊行<sup>1</sup>

【目的】卵巣癌は婦人科癌の中でも初期は無症候性であり、比較的進行期になってから見つかることがある。さらに、組織型の違いによって化学療法の感受性や進展度が様々であり、中でも明細胞腺癌は化学療法による耐性がより高く、早期であっても予後不良となる特徴がある。明細胞腺癌に特異的なバイオマーカーは未だ明らかにされていない。近年、ホルマリン固定パラフィン包埋 (FFPE) 組織を用いた質量分析法によるプロテオーム解析についての報告が多くなされている。今回我々は、卵巣癌における有用なバイオマーカー候補の探索を目的として、FFPE 組織を用いたプロテオーム解析を行い、組織型ごとの発現タンパク質、特に明細胞腺癌に注目してバイオマーカーの探索を行った。【方法】漿液性腺癌、粘液性腺癌、明細胞腺癌、類内膜腺癌の各組織型の卵巣癌 FFPE 組織より蛋白質を抽出し、各組織型におけるタンパク質発現量を質量分析法にて網羅的に解析した。さらに免疫組織化学的手法や real-time PCR 法を用いてタンパク質と mRNA のレベルの解析も行い、組織型ごとに比較検討した。また、さらに卵巣癌細胞株から western blot 法を用いて蛋白発現を確認した。【成績】明細胞腺癌において Annexin A4 と Cystatin B の発現量は、タンパク質と mRNA レベル共に他の組織型に比べて高値を示す事が確認された。さらに癌細胞株においても明細胞腺癌の高発現を認めた。【結論】Annexin A4 と Cystatin B は、明細胞腺癌の有効なバイオマーカーとなる可能性が示唆され、卵巣癌の診断マーカーや治療標的の同定、さらには発がん過程や発症メカニズムの解明に寄与すると考えられた。