

## P1-10-2 卵巣明細胞腺癌に対する新規抗癌剤 Lurbinectedin の抗腫瘍効果の基礎的検討

大阪大

高橋良子, 馬淵誠士, 小笹勝巳, 黒田浩正, 笹野智之, 河野まひる, 松本有里, 橋本香映, 磯部 晶, 澤田健二郎, 木村 正

【目的】Lurbinectedin (PM01183) は海洋生物から由来する DNA 結合型の抗腫瘍剤であり, 様々な固形癌に対して効果が期待される新規抗腫瘍剤である。Lurbinectedin は Trabectedin (ET-743, 商品名: Yondelis) の誘導体で, Trabectedin と同等以上の抗腫瘍効果を有し, 毒性が低いと推測されている。我々は Lurbinectedin が卵巣明細胞腺癌に対する治療薬になりうるかと考え, その抗腫瘍効果を単剤および他の抗癌剤との併用にて検討した。【方法】1) ヒト卵巣明細胞腺癌細胞株 (親株), これらの細胞から樹立したシスプラチン耐性株, パクリタキセル耐性株, また卵巣漿液性腺癌細胞株を用い, Lurbinectedin および既存の抗腫瘍薬 (SN-38, トポテカン, ドキソルビシン, シスプラチン, パクリタキセル) 単剤の抗腫瘍効果を MTS assay にて評価し, IC50 を算出した。2) Lurbinectedin と他の抗癌剤の併用効果を Isobologram 法で評価し, Combination Index (CI) の最も低い併用化学療法を探索した。3) 卵巣明細胞腺癌細胞株をマウスに皮下移植し, Lurbinectedin 単剤および2) で同定した最も効果的な併用レジメンの抗腫瘍効果を検討した。【成績】1) Lurbinectedin は卵巣明細胞腺癌 (親株および耐性株) に対し, 既存の抗癌剤の中で最も強い抗腫瘍効果を示した。2) Lurbinectedin と強い相乗効果を示す薬剤として SN-38 を同定した。3) マウス皮下移植モデルにおいて, Lurbinectedin 単剤および併用療法の有効性と安全性が確認できた。【結論】Lurbinectedin は卵巣明細胞腺癌に対して強い抗腫瘍効果を示し, これを用いた併用化学療法が卵巣明細胞腺癌に対する有望な治療レジメンとなり得ることが示された。

## P1-10-3 卵巣明細胞腺癌の生物学的特徴を規定する体細胞性コピー数変化の検討

慈恵医大<sup>1</sup>, 新潟大<sup>2</sup>, 鳥取大<sup>3</sup>, 京都大<sup>4</sup>, 慈恵医大分子疫学研究部<sup>5</sup>, 松江市立病院<sup>6</sup>矢内原臨<sup>1</sup>, 浦島充佳<sup>5</sup>, 平田幸広<sup>1</sup>, 竹中将貴<sup>1</sup>, 斉藤美里<sup>1</sup>, 吉原弘祐<sup>2</sup>, 榎本隆之<sup>2</sup>, 板持広明<sup>3</sup>, 紀川純三<sup>6</sup>, 松村謙臣<sup>4</sup>, 小西郁生<sup>4</sup>, 岡本愛光<sup>1</sup>

【目的】卵巣明細胞腺癌の生物学的特徴 (日本人に高頻度, 子宮内膜症合併, 血栓症合併) に関与する分子機構の解明は, 他の組織型に比べ進行例で予後不良であるこの卵巣癌組織亜型の発生及び進展機序を明らかにする可能性がある。【方法】Informed consent が得られた卵巣明細胞腺癌 144 症例 (日本人 120 例, 韓国人 15 例, ドイツ人 9 例) を対象とし, 手術検体より抽出した DNA をアレイ CGH マイクロアレイ解析に供した。検出された体細胞性コピー数変化と各種臨床病理学的因子との関連を統計学的に検討した。【成績】染色体増幅は 8q (>60%) において, 染色体欠失は 9q 及び 13q (>40%) で最も高頻度であった。日本人において他人種に比し, 統計学的有意に検出されたコピー数変化は, 8q (全領域) ( $q=0.0001$ ) と 20q13.2 (ZNF217 領域) ( $q=0.0078$ ) であり, ZNF217 遺伝子増幅は定量 PCR 法により追認された。また ZNF217 mRNA 発現は定量 RT-PCR 法により日本人で有意に高発現であった ( $p=0.027$ )。子宮内膜症合併は, EGFR 遺伝子領域の増幅と有意な相関関係を認め ( $p=0.0001$ ), EGFR mRNA は子宮内膜症合併症例において有意に高発現であった ( $p=0.037$ )。患者予後及び血栓症と関連する体細胞性コピー数変化は検出されなかった。【結論】卵巣明細胞腺癌が日本人に高頻度に発生する遺伝的背景として ZNF217 遺伝子の増幅が, さらに子宮内膜症からの発生には EGFR 遺伝子の増幅が関与していることが示唆され, これら遺伝子群をターゲットにした創薬アプローチは日本人の卵巣明細胞腺癌症例の precision medicine に寄与する可能性が見いだされた。

## P1-10-4 卵巣明細胞腺癌における phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt 経路および ARID1A 蛋白発現と臨床的意義の検討

鳥取大<sup>1</sup>, 松江市立病院<sup>2</sup>, 岩手医大<sup>3</sup>, 自治医大<sup>4</sup>大石徹郎<sup>1</sup>, 板持広明<sup>1</sup>, 近江奈央<sup>1</sup>, 庄子忠宏<sup>3</sup>, 嵯峨 泰<sup>4</sup>, 藤原寛行<sup>4</sup>, 島田宗昭<sup>1</sup>, 杉山 徹<sup>3</sup>, 鈴木光明<sup>4</sup>, 紀川純三<sup>2</sup>, 原田 省<sup>1</sup>

【目的】卵巣明細胞腺癌では, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-Akt 経路の活性化や AT-rich interactive domain-containing protein 1A (ARID1A) 遺伝子の変異が高頻度にみられる。そこで, 明細胞腺癌における PI3K-Akt 経路および ARID1A の蛋白発現を解析するとともに, その臨床的意義を明らかにしようとした。【方法】1996 年から 2011 年に初回治療を行い, 文書による同意の得られた卵巣明細胞腺癌 (CCC) 112 例を対象とした。パラフィン包埋組織検体を用いて, リン酸化 (p-) Akt および ARID1A の蛋白発現を免疫組織化学により検索した。各蛋白の発現と臨床病理学的因子との関連を解析するとともに, 予後との関連について検討した。【成績】年齢の中央値は 55 歳 (30-70 歳) で, 進行期は I 期 74 例, II 期 12 例, III 期 18 例, IV 期 8 例であった。PI3K の catalytic subunit である PIK3CA は 30 例 (27%) で, p-Akt は 48 例 (43%) で蛋白発現陽性であった。一方, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten (PTEN) は 32 例 (29%) で, ARID1A は 44 例 (39%) で蛋白発現陰性であった。各蛋白発現の有無と年齢や進行期に関連はみられなかった。また, PIK3CA, PTEN, p-Akt 蛋白発現の有無と予後に関連はみられなかったものの, ARID1A 蛋白発現陰性例では陽性例に比して予後不良な傾向が観察された。進行期別の解析では, I, II 期症例で ARID1A 蛋白発現陰性例の予後が有意に不良であった (累積 5 年生存率: 74% vs. 91%)。一方, III, IV 期症例では予後に差はみられなかった。【結論】卵巣明細胞腺癌において, ARID1A 蛋白発現は I, II 期症例の予後予測マーカーとなることが示唆された。