

平成 27 年度学術奨励賞受賞講演

卵巣がんの腹膜播種の制御を目指して

大阪大学 澤田 健二郎

卵巣癌は婦人科癌の中でも最も予後不良な癌である。平成7年に産婦人科医になり、病棟主治医として多くの卵巣癌患者の死を看取る中で、何とかその予後の改善につながる研究ができないものかと考え、平成10年に大学院に入学した。卵巣癌は他の癌と異なり、遠隔転移ではなく腹膜播種が患者の予後を規定する。したがって、そのメカニズムの解析とそれに基づく新しい治療薬の開発は、従来の抗がん剤治療とはまったく異なる（故に併用もできる）新しい分子標的治療になりえるのではないかと考えた。そこで、卵巣癌腹膜播種の鍵である癌細胞の運動能、接着能の解明を行い、それを制御する方策に焦点を当てた研究を行ってきた。このたび学術奨励賞をいただき、本学会で発表する機会を与えていただいたので、節目となった成果のいくつかを紹介させていただく。

まず、卵巣癌細胞の運動能の獲得のメカニズムに焦点を当てた。癌細胞の間質内への浸潤に必要な運動能が低分子G蛋白質Rhoによる制御を受ける(Gynecol. Oncol. 2002)ことを明らかにした。続いてRho-Rho Kinase系を制御する既存薬が卵巣癌の腹膜播種を抑制するかどうかの検討を行った。骨粗しょう症治療薬アレンドロネート（窒素含有ビスフォスフォネート製剤）の薬理作用のひとつに低分子量G蛋白質の活性化に必要なゲラニルゲラニル酸合成酵素の阻害作用があることに着目し、卵巣癌にどのような作用があるかを検討した。そして、アレンドロネートが卵巣癌細胞におけるRhoの活性化を阻害することにより、卵巣癌の腹膜播種を抑制することを証明した(Cancer Res. 2002, 2005)。

平成17年よりシカゴ大学産婦人科に留学した。そこで、腹膜や大網への播種病変の病理切片をみているうちに、卵巣癌の播種病変が初期では癌が

基底膜を越えては浸潤していないことに気がついた。すなわち、卵巣癌においては、癌細胞の腹膜への最初の接着を抑えることが鍵なのではないかと考え、接着能に焦点を当てた研究を開始した。上皮性卵巣癌細胞が原発巣から離脱し腹腔内へ浮遊する際に、上皮細胞間の接着因子であるE-Cadherinの発現消失に始まる上皮間葉移行(EMT)が起こることに着目した。卵巣癌細胞株におけるE-Cadherinの発現をノックダウンした後、どのインテグリンの発現が増強してくるかの網羅的解析を行い、ファイブロネクチンに対する受容体であるIntegrin $\alpha 5$ の発現が増強することを見出した。すなわち、EMTにより卵巣癌細胞はIntegrin $\alpha 5$ の発現を増強させ、ファイibroネクチンを主とした細胞外マトリックスが表面を覆う骨盤内臓器表面により接着しやすくなるという卵巣癌腹膜播種のメカニズムを提唱した(Cancer Res. 2008)。続いてインテグリン発現の上流に存在するチロシン受容体キナーゼ(RTK)に着目し、代表的なRTKであるc-MetおよびそのLigandであるHGF(肝細胞増殖因子)に焦点を当てた。c-Metの過剰発現が進行卵巣癌の予後因子であることを臨床検体で証明し、さらにc-Metの発現抑制が卵巣癌細胞におけるIntegrin $\alpha 5$ および $\beta 1$ の発現を抑えることにより卵巣癌の腹膜への接着能を低下させ、結果、実験動物において腹膜播種が抑制されることを証明した(Cancer Res. 2007)。

平成19年に大阪大学に帰学してからは、Integrin $\alpha 5$ の制御が腹膜播種の鍵になると考え、さらなる検討を行った。卵巣癌手術検体より組織マイクロアレイ(TMA)を作成し免疫組織染色により、Integrin $\alpha 5$ の強発現が腹膜播種を来した進行卵巣癌において独立した予後因子であることを報告した。さらに、このインテグリンの発現を制御

する方策をマイクロ RNA (miRNA) に求めた. *In silico* 解析を行い, miR-92a を同定し, この miRNA が Integrin $\alpha 5$ の発現を直接制御していることを証明した. さらに卵巣癌細胞株に miR-92a を導入することにより Integrin $\alpha 5$ の発現は低下し, 癌細胞の接着能, 浸潤能が抑制されることを証明した. すなわち, miRNA を標的とした新たな腹膜播種治療の可能性を提示した (Am J Pathol 2013). 腹腔内を浮遊している卵巣癌細胞が低酸素環境にさらされることに着目し, 低酸素環境下で発現が変動する miRNA の網羅的解析を行い, 低酸素でその発現が低下する miR-199a-3p を見出した. miR-199a-3p の発現が正常卵巣上皮と比べて, 高悪性度漿液性卵巣がんで有意に低下していることを臨床検体で証明した. さらにこの miRNA が Met の発現を制御していることを証明し, 卵巣がん細胞株において miR-199a-3p を補充することにより, Met の発現が抑制され, 癌細胞の浸潤, 腹膜播種が制御されることを報告した (Oncotarget 2015). 続いて, 腹膜播種の成因を癌細胞周辺の微小環境に求めた. 卵巣癌患者の腹水中に存在する M2 マクロファージがインターロイキン 6 (IL-6) を分泌することにより, 癌細胞に高発現している IL-6 受容体を介して癌細胞の浸潤能が亢進すること, ゆえに IL-6 受容体抗体である

tocilizumab が実験動物において卵巣癌の腹膜播種を抑制することを証明した. さらに臨床検体を用いて, 卵巣癌における, IL-6 受容体の発現が独立した予後因子であることを報告した (PlosOne 2015). Bevacizumab に代わる新たな血管新生治療の可能性を模索した. 具体的には血管内皮細胞増殖因子 VEGF の発現が NF- κ b 経路により制御されていることに着目した. 臨床検体を用いて NF- κ b 経路の一つである IKK のリン酸化が独立した予後因子であることを証明した. さらに, IKK のリン酸化が VEGF の卵巣癌における発現と正の相関をしており, 新規の IKK 阻害剤 (IMD-0354) が癌細胞における VEGF 産生を抑えることにより, 実験動物における腹膜播種を抑えること, すなわち抗血管新生治療として有望であることを証明した (Mol Cancer Ther. 2015).

今後もさらなる研鑽を重ね, 卵巣癌腹膜播種のメカニズムに迫り, 新たな治療につながりうる基礎データを供出したい.

最後にこれまでの研究生活で多大なるご指導をいただいた木村正先生, 倉智博久先生, 森重健一郎先生, Ernst Lengyel 先生, 一緒に研究を行ってくださった大阪大学医学部産婦人科内分泌研の皆様がこの場を借りて心よりの感謝を申し上げたい.