

論文の内容の要旨

1 背景と目的

卵巣明細胞腺癌 (Clear cell adenocarcinoma; CCA) は上皮性卵巣癌の中で特徴的な性質を有する。CCA の前駆病変として子宮内膜症と明細胞腺線維腫 (Clear cell adenofibroma; CCAF) の存在が知られており、約 60%が早期で発見されるが化学療法抵抗性を示し、手術療法で完全摘出ができない場合には早期でも再発し予後不良となる。

近年 CCA において *PIK3CA* や *ARID1A* 遺伝子の体細胞変異が高頻度であることが報告されている。*PIK3CA* 関連因子である Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) は Akt, Mammalian target of rapamycin (mTOR) のセリン・スレオニン残基をリン酸化して活性化し、腫瘍細胞の増殖、生存、運動、代謝に関与する。mTOR の下流因子として Hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 α) や Glucose transporter 1 (Glut1) が知られ、いずれも CCA で高発現することが報告されている。*ARID1A* は BAF250a をコードシクロマチン構造変換因子として働くため、癌抑制遺伝子として知られている。近年 BAF250a の発現消失は子宮内膜症関連の卵巣癌や子宮体癌において高頻度に認められると報告されている。

本研究では前駆病変と共存又は隣接する CCA においてリン酸化 mTOR (p-mTOR), HIF-1 α , Glut1, BAF250a の発現を免疫組織化学的に評価し、それらが CCA の腫瘍形成、腫瘍進展に関与するかを明らかにすることを目的とした。

2 対象と方法

- (1) 当院で 1987 年から 2005 年までの間に初回手術により摘出された前駆病変と共存又は隣接する CCA 36 症例を対象とした。それらの中で CCA の共存・隣接病変として、異型のない子宮内膜症 19 病変、異型子宮内膜症 16 病変、良性 CCAF 11 病変、境界悪性 CCAF 14 病変を同定した。21 症例の孤立性子宮内膜症を対照とした。前駆病変、癌病変、対照病変のそれぞれにおいて p-mTOR, HIF-1 α , Glut1 の発現を免疫組織化学的に評価した。その後、それらの分子発現の相互関連を検討した。
- (2) 当院で 1984 年から 2007 年までの間に初回手術により摘出された CCA 97 症例を対象とした。それらの中で前駆病変と共存又は隣接する 59 症例を抽出し、CCA の共存・隣接病変として、異型のない子宮内膜症 31 病変、異型子宮内膜症 38 病変、良性 CCAF 20 病変、境界悪性 CCAF 21 病変を同定した。18 症例の孤立性子宮内膜症を対照とした。前駆病変、癌病変、対照病変のそれぞれにおいて BAF250a の発現を免疫組織化学的に評価した。97 症例の CCA について BAF250a 正常群と消失群とに分類し臨床病理学的特徴、化学療法奏効度、無増悪生存、全生存を比較した。その後 BAF250a の発現が CCA の予後因子となるか多変量解析を行った。

尚 (1)、(2) の対象に対して術前に書面によるインフォームドコンセントを得た。

3 結果

- (1) p-mTOR (細胞質内又は核内), HIF-1 α (核内), Glut1 の発現頻度は異型のない子宮内

膜症で 58%, 5%, 16%、異型子宮内膜症で 63%, 38%, 50%、子宮内膜症関連の CCA で 77%, 95%, 95% であった。一方、良性 CCAF で 27%, 0%, 0%、境界悪性 CCAF で 64%, 79%, 43%、CCAF 関連の CCA で 71%, 100%, 93%、孤立性子宮内膜症では 10%, 5%, 19% であった。また p-mTOR の発現と HIF-1 α (核内) の発現との間、HIF-1 α (核内) の発現と Glut1 の発現との間に相互関連する傾向を認めた ($p = 0.079$, $p = 0.069$)。

- (2) BAF250a の発現消失頻度は異型のない子宮内膜症で 19%、異型子宮内膜症で 26%、子宮内膜症関連 CCA で 39% であった。一方、良性 CCAF で 5%、境界悪性 CCAF で 5%、CCAF 関連 CCA で 10% であった。孤立子宮内膜症での BAF250a の発現消失頻度は 6% であった。子宮内膜症関連 CCA と CCAF 関連の CCA を比較すると有意に子宮内膜症関連の CCA において BAF250a の消失頻度が高かった ($p = 0.015$)。97 症例の CCA のうち、29 症例 (30%) において BAF250a の発現消失を認めた。BAF250a 消失群は正常群と比較して若年で子宮内膜症合併率が高く、進行期症例が多く、初回手術完遂率が低い傾向があった ($p = 0.09$, $p = 0.048$, $p = 0.17$, $p = 0.14$)。BAF250a 消失群は正常群と比較して化学療法奏効率が低い傾向があり (奏効率: BAF250a 消失群; 30% (3/10) 対 BAF250a 正常群; 50% (13/26), $p = 0.48$)、無増悪生存、全生存ともに短縮する傾向があるものの有意差は認めなかった ($p = 0.24$, $p = 0.43$)。多変量解析において BAF250a の発現は CCA の患者の全生存に対する独立予後因子とはならなかった (ハザード比 = 0.80, 95% 信頼区間; 0.39 - 1.67, $p = 0.56$)。

4 考 察

- (1) p-mTOR, HIF-1 α , Glut1 の発現頻度が CCA の発癌過程において前駆病変から癌病変へと異型度が増すにつれ蓄積的に高まることが示され、それぞれの因子が CCA の発癌過程に密接に関連することが示された。子宮内膜症関連 CCA と CCAF 関連 CCA とでは発癌過程においてそれぞれの因子の発現時期が異なることから、2 つの前駆病変は異なる発癌経路を有する可能性が示唆された。さらに p-mTOR の発現と HIF-1 α の核内発現との間、HIF-1 α の核内発現と Glut1 の発現との間に相互関連する傾向がみられたことから、これらの因子が部分的に一連の経路を形成している可能性が示唆された。
- (2) CCAF 関連 CCA と比較して子宮内膜症関連 CCA において有意に BAF250a の発現消失が高頻度であった。この事実と (1) の結果とを合わせると子宮内膜症関連 CCA と CCAF 関連 CCA との間で発癌経路が異なる可能性が示唆された。また孤立性子宮内膜症と比較して CCA と共存する異型のない子宮内膜症では既に BAF250a の発現消失頻度が高く (6% 対 19%)、BAF250a の発現消失は CCA の腫瘍形成の早期から関与していることが示唆された。BAF250a の発現消失群は正常群と比較して化学療法感受性が低い傾向があり、無増悪生存、全生存ともに短縮する傾向があったが、有意差は認められなかった。

5 結 論

- (1) p-mTOR, HIF-1 α , Glut1 の発現は相互に関連しながら CCA の腫瘍形成に関わっていることが示唆された。

- (2) BAF250a の発現消失は子宮内膜症関連 CCA の腫瘍形成の早期から密接に関与することが示された。BAF250a の発現消失は若年で進行期の CCA と関連し手術完遂率が低い傾向を示したが、化学療法奏効度、予後との相関は認めなかった。