

論文内容要旨

Regulation of Multidrug Resistance 1 expression
by CDX2 in ovarian mucinous adenocarcinoma

(卵巣粘液性腺癌における CDX2 による MDR1 の調節)

Cancer Medicine, 2016, in press.

主指導教員：工藤 美樹 教授

(統合健康科学部門 産科婦人科学)

副指導教員：安井 弥 教授

(基礎生命科学部門 分子病理学)

副指導教員：川上 秀史 教授

(原爆放射線医科学研究所 分子疫学)

古宇 家正

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

要 旨

卵巣癌は、婦人科悪性腫瘍の中で頻度が高く予後が悪い疾患である。上皮性卵巣癌の治療は、手術と化学療法の併用療法が基本である。しかしながら、初回治療中や再発時に、しばしば抗癌剤に対する抵抗性を獲得する。上皮性卵巣癌の代表的な組織型は、漿液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、粘液性腺癌であり、粘液性腺癌はこれらのうち3番目に頻度の高い組織型で、約10%を占めている。卵巣粘液性腺癌は、高分化型であっても、初期で診断されても、他の組織型よりも明らかに予後不良である。上皮性卵巣癌の初回治療における標準レジメンはカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法である。化学療法への感受性が上皮性卵巣癌の重要な予後因子の一つであり、卵巣粘液性腺癌においてはカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法への感受性が低いことが予後不良であることと関連している。

ABCファミリーの1つである Multidrug resistance 1 (MDR1/ABCB1) 遺伝子は薬剤耐性細胞において高度に発現しており、そのP-糖タンパク質が薬剤耐性に重要な役割を果たしていると報告されている。MDR1は癌細胞の細胞膜に発現して、Vinca alkaloid、Anthracycline、Taxaneなどの抗癌剤を細胞外へ排出することにより、細胞内の抗癌剤濃度を低下させ薬剤耐性を引き起こすと考えられている。大腸癌においては、内因性MDR1の発現がCDX2ホメオボックス転写因子と有意に相関し、CDX2によって調節されていることが報告されている。CDX2は、正常の小腸や大腸の上皮に発現し、大腸癌・胃癌の発癌過程、分化度、生物学的悪性度に関与していることが研究されている。卵巣粘液性腺癌ではCDX2の発現が確認されているが、分化度による発現の違いやCDX2によるMDR1の発現の制御については知られていない。そこで、本研究では上皮性卵巣癌におけるCDX2とMDR1の発現動態について解析し、さらに卵巣粘液性腺癌細胞株を使用してCDX2によるMDR1の制御およびMDR1による薬剤耐性の獲得機序について解析した。

組織検体53例における免疫組織化学染色法の検討においては、CDX2の発現が卵巣粘液性腺癌では14例中7例で観察され、漿液性腺癌、明細胞腺癌では発現を認めなかった。粘液性腺癌のうち、高分化型では6例中6例、中分化型では1例中1例にCDX2

の発現を認め、低分化型では発現を認めなかった。類内膜腺癌の 1 例を含め、CDX2 の発現を認めた組織検体においては全例で MDR1 の発現を認めたが、CDX2 の発現がなかった低分化型粘液性腺癌では MDR1 の発現も認めなかった。次に、遺伝子導入によって MN-1 細胞で CDX2 を強制発現させると (MN-1/PGS-CDX2 細胞)、MDR1 の発現の増強が real-time RT-PCR 法と western blot 法により確認された。また、内因性の CDX2 が強発現している OMC-1 細胞において、RNA 干渉法によって CDX2 の発現を抑制すると MDR1 の発現が低下した。さらに、MDR1 を過剰発現させた MN-1/PGS-CDX2 細胞においては、抗癌剤 (パクリタキセル、ビンクリスチン) に対する感受性の低下が cytotoxicity assay によって確認された。

以上により、卵巣粘液性腺癌において CDX2 が MDR1 の発現量を調節することで薬剤耐性に関与していることが示唆された。したがって、CDX2 を介して MDR1 の発現を抑制することで薬剤に対する感受性が上昇し、予後が改善する可能性が考えられる。薬剤耐性の複雑なメカニズムの解明には、MDR1 の機能と CDX2 による MDR1 の制御に関するさらなる研究が必要であるが、現在大腸癌の化学療法で行われている CDX2 の発現動態による治療の個別化が卵巣粘液性腺癌の治療においても応用できる可能性が考えられる。