

# 主 論 文 要 旨

報告番号

甲 ㊦ 第 4625 号

氏 名

片 岡 史 夫

## 主 論 文 題 名

*EGR1* and *FOSB* Gene Expressions in Cancer Stroma Are Independent Prognostic Indicators for Epithelial Ovarian Cancer Receiving Standard Therapy

(卵巣癌間質における*EGR1*および*FOSB*の遺伝子発現は、標準治療を受けた上皮性卵巣癌における独立した予後予測因子である)

## ( 内 容 の 要 旨 )

癌の性格は、癌細胞自体の生物学的特性に加え周囲の間質細胞や炎症細胞に由来する宿主因子によっても規定されている。しかし、これまで上皮性卵巣癌において、癌の間質に着目した報告はない。そこで私は、microdissection法を用いて癌実質および間質を分離し、進行卵巣癌における標準治療の効果を予測可能な癌間質に発現する遺伝子を探索し、新規バイオマーカーとしての可能性を検討することを目的とした。

対象は、卵巣がん治療ガイドライン(2007年版)に準拠し標準治療(手術+パクリタキセル+カルボプラチン併用化学療法)が施行された上皮性卵巣癌(II-IV期)74症例とした。同意を得て手術時に採取した24症例の凍結組織を用い、microdissection法により間質部を分離した後にRNAを抽出しmicroarray解析を施行した。Microarray解析は、再発の有無を指標として予後と相関する遺伝子を抽出した。抽出遺伝子のvalidation assayとして、新規50症例の上皮性卵巣癌組織より採取した癌実質部および間質部のRNAを用いて定量的RT-PCRを施行し、発現量の多寡と無増悪生存期間(PFS; progression free survival)との相関をKaplan-Meier法で検討した後、多変量解析による予後因子の解析を実施した。また、着目した遺伝子のタンパク局在を免疫蛍光染色で検討した。

Array解析により、予後と相関する52遺伝子が抽出された( $P < 0.005$ )。その中でarray解析において高いfold changeを示した以下の2遺伝子に着目し検討した。Proto-oncogeneとして報告されている*FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog B (FOSB)*および、上皮-間葉転換と関連することが報告されている初期転写因子*early growth response 1 (EGR-1)*の2遺伝子についてvalidation assayを施行した。

間質における*FOSB*高発現群は低発現群に比較して有意にPFSの短縮を認めた(793日 vs 1263日,  $P = 0.01$ )。間質における*FOSB*発現、年齢、組織分化度および手術完遂度を因子として施行した多変量解析では、*FOSB*高発現( $HR = 3.43$ ,  $P = 0.005$ )が独立した予後規定因子となった。

また、間質における*EGR-1*高発現群は低発現群に比較して有意にPFSの短縮を認めた(801日 vs 1263日,  $P = 0.016$ )。間質における*EGR-1*発現、年齢、組織分化度および手術完遂度を因子として施行した多変量解析では、*EGR-1*高発現( $HR = 2.56$ ,  $P = 0.03$ )が独立した予後規定因子となった。癌実質における*EGR-1*の検討結果も同様であった。免疫蛍光染色による*EGR-1*タンパク質の局在の検討では、*EGR-1*は癌細胞とともに $\alpha$  smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA)陽性を示す紡錘形の間質細胞にも認められ、間質細胞での発現が確認された。

以上の結果より、進行上皮性卵巣癌では、*EGR-1*と*FOSB*の間質細胞における発現と、癌細胞における*EGR-1*発現が独立した予後規定因子となることが示された。