

平成 19年 12月

下雅意るり 学位論文審査要旨

主 査 井 藤 久 雄
副主査 紀 川 純 三
同 寺 川 直 樹

主論文

Expression of hypoxia-inducible factor 1 α gene affects the outcome in patients with ovarian cancer

(HIF 1 α 遺伝子発現は卵巣癌患者の予後に影響を与える)

(著者：下雅意るり、紀川純三、板持広明、井庭貴浩、金森康展、大石徹郎、
島田宗明、佐藤慎也、川口稚恵、佐藤誠也、寺川直樹)

平成20年 International Journal of Gynecologic Cancer 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Expression of hypoxia-inducible factor 1 α gene affects the outcome in patients with ovarian cancer

(HIF-1 α 遺伝子発現は卵巣癌患者の予後に影響を与える)

卵巣癌は最も高い化学療法感受性を有する癌種のひとつである。しかしながら、長期予後は未だに改善されていない。卵巣癌の予後改善のために新たな治療戦略が求められている。近年、新たな治療戦略として血管新生阻害をはじめとした分子標的治療が開発されている。転写因子であるHypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α)は腫瘍の発育や浸潤、転移に主要な働きをしている。低酸素下でHIF-1 α はHIF-1 β と結合し、種々の遺伝子を活性化する。Vascular endothelial growth factor (VEGF)はHIF-1 α によって誘導される最も重要な因子のひとつであり、血管新生の中核的な役割を担い、腫瘍の発育や転移に関与する。VEGF発現は卵巣癌を含めいくつもの腫瘍で予後に影響することが報告されているが、卵巣癌におけるHIF-1 α の役割については明確ではない。本研究では、HIF-1 α 発現が卵巣癌患者の予後に及ぼす影響を知るため、HIF-1 α 遺伝子の定量的解析を行って検討した。

方 法

1993年から2003年の間に鳥取大学附属病院で初回治療を行った、上皮性卵巣癌66例を対象とした。患者の同意のもと、手術時に採取した卵巣癌組織を用いて免疫組織化学染色を行い、HIF-1 α およびVEGF蛋白発現を検索した。腫瘍からmRNAを抽出し、real time RT-PCR法を用いて各々の遺伝子発現量を測定した。予後を指標としたROC曲線からカットオフ値を算出し、遺伝子発現量と臨床病理学的因子との関連を検討した。評価可能病変を有した20例において、化学療法の奏効率と遺伝子発現量との関連を検討した。

結 果

腫瘍内でのHIF-1 α およびVEGF蛋白の発現が免疫染色で確認された。HIF-1 α とVEGF遺伝子発現量は幅広く分布し、両者間に相関はみられなかった。HIF-1 α のカットオフ値は6、VEGFは3であった。HIF-1 α 発現量と臨床進行期の間に関連はみられなかったが、VEGFでは低発現例の頻度がI期症例で有意に多かった。HIF-1 α 高発現例の全生存率は低発現例に比して有意に不良であった(5年生存率 38.3% vs 69.3%)。無病生存率には差はみられなかった。VEGF

高発現例においては、全生存率および無病生存率ともに低発現例に比して有意に不良であった（5年生存率 34.1% vs 61.1%、5年無病生存率 30.7% vs 65.7%）。化学療法の奏効率と各々の遺伝子発現量には関連はみられなかった。多変量解析の結果、臨床進行期およびHIF-1 α 発現が独立予後因子となったが、VEGF発現はならなかった。

考 察 と 結 論

卵巣癌においてもVEGF発現が予後に関与することが報告されているが、HIF-1 α 発現と予後との関連は明確ではなかった。HIF-1 α 遺伝子発現量を測定した今回の成績から、HIF-1 α 発現は卵巣癌の独立予後因子となることが明らかにされた。HIF-1 α 発現に関するこれまでの研究は免疫染色による定性的なものであり、本研究はHIF-1 α 発現を定量的に解析した初めての報告である。HIF-1 α 発現と卵巣癌の予後との関連を検索するには、定量的な解析が有用であると思われる。

卵巣癌においてHIF-1 α 発現とVEGF発現との相関が報告されているが、本研究では相関はみられなかった。VEGFはHIF-1 α だけではなく、IGF-1などの成長因子や炎症性サイトカインなどによっても誘導されることがその一因と思われる。HIF-1 α およびVEGF高発現の症例は、低発現例に比較して有意に予後不良であったが、多変量解析ではHIF-1 α のみが臨床進行期、年齢とともに独立予後因子となった。これはVEGF低発現量が臨床進行期 I 期に偏ったためと考えられる。

近年、パクリタキセルなどの微小管作用抗癌剤の低用量投与がHIF-1 α 発現を抑制することが明らかになった。今後の新たな分子標的治療として、HIF-1 α を介した血管新生経路を阻害することで腫瘍の発育や転移を抑制することが期待される。