

氏名	い ば たかひろ 井 庭 貴 浩
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第485号
学位授与年月日	平成16年 9月30日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Expression of the <i>c-myc</i> gene as a predictor of chemotherapy response and a prognostic factor in patients with ovarian cancer (卵巣癌患者における化学療法奏効の指標と予後因子としての <i>c-myc</i> 遺伝子発現)
学位論文審査委員	(主査) 佐藤慶祐 (副査) 井藤久雄 寺川直樹

## 学位論文の内容の要旨

化学療法耐性は卵巣癌の最も重要な予後因子であり、化学療法感受性とアポトーシスとの関連が指摘されている。卵巣癌では *p53* 遺伝子異常や *c-myc* 遺伝子の過剰発現がしばしばみられるが、*p53* 遺伝子異常は化学療法耐性に関与することが知られている。最近になって、癌遺伝子である *c-myc* 遺伝子が ARF を介してアポトーシスを誘導することが示されたが、卵巣癌における *c-myc* 遺伝子と化学療法感受性との関連はいまだ明らかではない。本研究では、卵巣癌における *c-myc* 遺伝子の化学療法誘導性アポトーシスへの関与と予後因子としての意義について検討した。

### 研究対象と方法

1996-2000 年の間に鳥取大学附属病院にて初回治療を行った Ic-IV 期の上皮性卵巣癌 101 例を対象とした。患者の同意を得て、腫瘍組織から DNA と RNA を抽出した。*p53* 遺伝子異常は SSCP 法で検索した後、direct sequence 法にて同定した。real-time RT-PCR 法を用いて *c-myc* 遺伝子発現量を測定した。*c-myc* 遺伝子の化学療法誘導性アポトーシスへの関与を知るために、化学療法施行前後で腫瘍組織が採取できた 17 例を対象として Ki-67 および ARF 蛋白の免疫組織染色を行い、アポトーシス細胞を TUNEL 法で検出した。評価可能病変を有した 38 例において化学療法の効果判定を行い、化学療法の感受性を指標として *c-myc* 遺伝子発現量の cut-off 値を ROC 曲線により算出した。*p53* 遺伝子異常および *c-myc* 遺伝子発現量と予後との関連を検索した。

## 成績

化学療法後に、apoptotic index (AI) と ARF labeling index (LI) は有意に増加し、Ki-67 LI は減少した。AI、ARF LI および Ki-67 LI と p53 遺伝子異常との間に関連はみられなかったが、*c-myc* 遺伝子発現量と ARF LI との間に有意な正の相関が得られた。評価可能病変を有した 38 例中 23 例(60.5%)が化学療法有効、15 例(39.5%)が無効と判定された。*p53* 遺伝子正常例では異常例に比して化学療法の奏功率は高かった (85.0% vs. 33.3%)。 *c-myc* 遺伝子の発現レベルは有効例で有意に高く (468±76 vs. 187±68)、遺伝子発現量の cut-off 値は 200 であった。

101 例の上皮性卵巣癌のうち、*p53* 遺伝子正常例の累積 5 年生存率は異常例に比して有意に良好であった(61.9% vs. 43.7%)。 *c-myc* 遺伝子発現量 200 以上の症例は 44 例(43.6%)にみられ、200 未満の症例に比して生存率は良好であった(69.8% vs. 43.5%)。 *c-myc* 遺伝子発現量は *p53* 遺伝子異常の有無に関連しなかった。多変量解析では、年齢、進行期とともに *c-myc* 遺伝子発現量が独立予後因子であった。

## 考察と結論

*c-Myc* は細胞周期ならびにアポトーシスを制御する。本研究において、卵巣癌化学療法後に AI と ARF LI は増加し、Ki-67 LI は減少した。また、*c-myc* 遺伝子発現量と ARF LI の間には有意な正の相関がみられたことから、*c-myc* 遺伝子は ARF を介して化学療法誘導性アポトーシスに関与することが示唆された。*c-Myc* は ARF を介して p53 依存性および非依存性アポトーシスを誘導することが知られている。したがって、*c-myc* 遺伝子発現は *p53* 遺伝子の状態に関わらず化学療法感受性に関与するものと考えられた。

化学療法有効例の *c-myc* 遺伝子発現レベルは高く、発現量 200 以上の症例の予後は良好であったことから、*c-myc* 遺伝子は卵巣癌の化学療法感受性に関与することが示唆された。多変量解析では *c-myc* 遺伝子発現量は年齢、臨床進行期とともに独立予後因子となったが、*p53* 遺伝子異常は独立予後因子とはならなかった。

本研究成績から、*p53* 遺伝子異常の有無に関わらず、*c-Myc* は ARF を介してアポトーシスを誘導し、*c-myc* 遺伝子発現量は上皮性卵巣癌の化学療法感受性に関与する可能性が示された。

## 論文審査の結果の要旨

上皮性卵巣癌における *c-myc* 遺伝子と化学療法感受性との関連を検討した論文である。化学療法後に腫瘍組織の ARF LI は有意に増加し、*c-myc* 遺伝子発現量と ARF LI との間には正の相関がみられた。*c-myc* 遺伝子の発現レベルは化学療法有効例で有意に高く、発現量 200 以上の症例の生存率は良好であった。したがって、*c-Myc* は ARF を介してアポトーシスを誘導し、*c-myc* 遺伝子発現量は卵巣癌の化学療法感受性に関与する可能性が示唆された。

本研究は新知見に富むものであり、その結果は婦人科腫瘍学研究に貢献するとともに学術の水準を高めたものと認める。