

令和 3年 9月

# 小作大賢 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久  
副主査 岡 田 太  
同 原 田 省

## 主論文

Differential expression of estrogen receptor subtypes in ovarian high-grade serous carcinoma and clear cell carcinoma

(卵巣高異型度漿液性癌と明細胞癌におけるエストロゲン受容体の発現)

(著者：小作大賢、大石徹郎、川村直、飯田祐基、小松宏彰、工藤明子、千酌潤、  
佐藤慎也、原田省)

令和3年 Reproductive Medicine and Biology 掲載予定

## 参考論文

1. Re-classification of uterine cervical cancer cases treated with radical hysterectomy based on the 2018 FIGO staging system

(広汎子宮全摘出術を施行した子宮頸癌症例のFIGO2018進行期に基づいた再分類)

(著者：小作大賢、小松宏彰、大川雅世、飯田祐基、佐藤慎也、大石徹郎、原田省)

令和3年 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 掲載予定

2. Serum vascular endothelial growth factor A and vascular endothelial growth factor receptor 2 as prognostic biomarkers for uterine cervical cancer

(子宮頸癌における血清VEGF-AとVEGFR-2の予後予測因子としての意義)

(著者：澤田真由美、大石徹郎、小松宏彰、佐藤慎也、千酌潤、野中道子、工藤明子、  
小作大賢、原田省)

令和元年 International Journal of Clinical Oncology 24巻 1612頁～1619頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Differential expression of estrogen receptor subtypes in ovarian high-grade serous carcinoma and clear cell carcinoma

(卵巣高異型度漿液性癌と明細胞癌におけるエストロゲン受容体の発現)

エストロゲンは卵巣癌の発育・進展において重要な役割を担っており、その生物学的効果はestrogen receptor  $\alpha$  (ER $\alpha$ )、estrogen receptor  $\beta$  (ER $\beta$ )、G protein-coupled estrogen receptor-1 (GPER-1) などのエストロゲン受容体への結合によって発揮される。卵巣高異型度漿液性癌 (High-grade serous carcinoma; HGSC) と明細胞癌 (clear cell carcinoma; CCC) について複数のエストロゲン受容体発現について検討された研究は少なく、特にGPER-1発現と予後に関しては相反する報告がある。

本研究ではHGSCおよびCCCにおけるエストロゲン受容体の役割を調べ、予後予測バイオマーカーとなり得るか検討した。

### 方 法

2005年から2014年に当科で治療を行った上皮性卵巣癌のうち、文書による同意が得られたHGSC38例、CCC41例を対象とした。初回手術時に採取した腫瘍組織を用いて、免疫組織化学によるER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、およびGPER-1タンパク発現の検索を行った。Immunoreactive score (IRS) により、各受容体の発現強度を高発現群 (IRS $\geq$ 6) と低発現群 (IRS $<$ 6) に分類し、臨床病理学的因子や予後との関連を検討した。さらに、HGSC細胞株 (KF、UWB1.289) を用いて、siRNA法によるGPER-1遺伝子発現抑制や、GPER-1受容体アゴニストまたはアンタゴニストの添加を行い、WST-1アッセイによる細胞増殖の評価や抗体アレイによるリン酸化キナーゼ発現の解析を行った。

### 結 果

ER $\alpha$  は、HGSCにおいてCCCより発現が高頻度であった (55.2% vs. 3.7%,  $P<0.001$ )。ER $\beta$  やGPER-1では、組織型による発現の差を認めなかった (ER $\beta$ ; 52.6% vs 63.4%,  $p=0.2643$ , GPER-1; 55.2% vs 53.6%)。

HGSCにおいては、ER $\alpha$  または細胞質内GPER-1の高発現群で有意に予後不良であった。多変量解析の結果、細胞質内GPER-1発現が無増悪生存期間における独立予後因子となった。

明細胞癌においては、エストロゲン受容体と予後との間に関連はみられなかった。

HGSC細胞株 (KF、UWB1. 289) においてsiRNAを導入し、GPER-1遺伝子発現の抑制を行うと、細胞増殖が40%程度抑制された。またGPER-1アンタゴニストであるG-15をHGSC細胞株に添加すると、細胞増殖は濃度依存性に抑制された。

Phospho-protein arrayの結果、GPER-1遺伝子発現を抑制した細胞株におけるglycogen synthase kinase (GSK)-3の減少を確認した。

## 考 察

本研究では、HGSCおよびCCCにおけるエストロゲン受容体の発現と予後の関連を検討した。その結果、HGSCにおいて、細胞質内GPER-1の高発現群では有意な無増悪生存期間の短縮を認め、細胞質内GPER-1の高発現とFIGO進行期が独立した予後因子であることがわかった。また、HGSC細胞株に対してGPER-1のノックダウンとGPER-1アンタゴニストの添加が増殖抑制効果を示すことを明らかにした。

Smithらは、卵巣癌においてGPER-1の高発現は5年生存率の低下と関連することを報告した。これらは、我々の研究結果と一致している。しかし、IgnatovらとSchüler-Toprakらは、GPER-1発現と良好な臨床転帰との関連や、選択的GPER-1アゴニストであるG-1による細胞増殖抑制効果を示した。これらの相反する研究結果は、使用した細胞株や薬物濃度の違いに起因すると考えられた。

また本研究では明細胞癌の症例数が先行研究よりも多く、GPER-1発現とCCCの予後は関連しないことがわかった。Akabaneらは、子宮内膜症、異型子宮内膜症、CCCや類内膜癌と悪性化が進行するほどER $\alpha$ の発現が低下することを示し、ホルモン依存性の喪失が子宮内膜症の悪性化につながる可能性を提示している。

今回の研究では、HGSC細胞株においてGPER-1遺伝子発現抑制によりGSK-3の低下が誘導された。Bangらは、GSK-3 $\alpha/\beta$ が膵臓がん細胞の増殖を促進することを見出した。また、Caoらは、卵巣癌細胞においてGSK-3 $\beta$ を過剰発現させると、細胞増殖が促進されることや、GSK-3阻害によって、腫瘍形成が抑制されることを報告した。これらの知見は、GPER-1、GSK-3、および細胞増殖の間に関連がある可能性を示している。

本研究において、GPER-1の高発現はHGSCの無増悪生存期間の独立した予後因子であること、GPER-1が卵巣癌細胞株における細胞増殖に関与している可能性が示された。

## 結 論

HGSCにおいてGPER-1発現は予後予測因子となる可能性が示唆された。