

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 乙第 2388 号

High-temperature-required protein A2 as a predictive marker for response to chemotherapy and prognosis in patients with high-grade serous ovarian cancers

(HtrA2 は卵巣漿液性癌において化学療法の奏効及び予後予測マーカーになりうる)

宮本 守員 (みやもと もりかず)

博士 (医学)

論文内容の要旨

卵巣癌は、標準的な治療として、可能な限りの腫瘍減量術に加えて、化学療法を積極的に行うにも関わらず、婦人科癌の中でも致死率の高い悪性腫瘍の一つである。長年、プラチナ製剤が化学療法の中心的な薬剤であるが、その奏効のバイオマーカーはいまだ確立していないのが現状である。

本研究では、卵巣癌の中でも最も頻度が高い高分化卵巣漿液性癌において、カスパーゼ経路または非カスパーゼ経路で細胞をアポトーシスに誘導するタンパク質で、他癌腫では化学療法の奏効に関与すると報告されている HtrA2 が化学療法、特にプラチナ製剤を中心とした化学療法の奏効や予後に関与するのかを検討することを目的とした。

初回手術を施行した高分化漿液性癌 142 例を対象に、組織アレイを作成し、HtrA2 の発現を免疫組織学的に検討したところ、36 症例(25%)が陰性であり、陽性群に対して化学療法の奏効が不良であった(56%対 83% $p<0.01$)。さらに、この陰性群は、無増悪生存期間及び全生存期間共に、陽性群に比べて不良であった。年齢、FIGO 進行期、残存腫瘍径と共に、無増悪生存期間及び全生存期間に対して多変量解析を行ったところ、HtrA2 が低発現であることは、独立した予後不良因子として抽出された。また、卵巣漿液性癌細胞株に HtrA2 特異的干渉 RNA をトランスフェクションし、HtrA2 の発現を低下させたところ、シスプラチンの細胞毒性が低下した。

以上より、高分化卵巣漿液性癌において HtrA2 がシスプラチンの奏効の及び予後のバイオマーカーになりえ、今後の治療の標的になりうる可能性があることがわかった。