

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19791167  
 研究課題名 (和文) 卵巣癌における Cdc25A の役割について  
 研究課題名 (英文) Role of the Cdc25A in ovarian cancer  
 研究代表者  
 寺尾泰久 (TERAO YASUHISA )  
 順天堂大学・医学部・准教授  
 研究者番号 00348997

## 研究成果の概要：

Cdc25A はチロシンスレオニン残基を脱リン酸化させ、サイクリン依存性リン酸化酵素 CDC2 を活性化し、細胞周期を促進させる。Cdc25A は癌遺伝子であるが、腫瘍形成における正確な役割は決定されていない。卵巣癌における Cdc25A の正確な役割を理解し、このタンパクを標的とした分子標的療法の開発をする。卵巣癌 63 例を対象に免疫染色で Cdc25A, p27, Ki67 の発現レベルを非再発群 (30 例)、再発群 (25 例)、晩期再発群 (8 例) において検討した。Cdc25A の発現は 26 例 (41%) に認められた。p27 の発現は 27 例 (43%) に認められた。非再発群における Cdc25A の強発現 (50%以上の細胞が陽性) は 5 例であったが、再発群に 19 例に認められた。晩期再発群においては 2 例であった。Ki67 の発現は Cdc25A の発現レベルと相関していた。一方、p27 の発現は非再発群で 18 例に認め、再発群は 7 例、晩期再発群は 2 例に発現を認めた。Cdc25A の発現と逆相関していた。卵巣癌における Cdc25A の発現レベルが再発に関与し、p27 の発現レベルは Cdc25A の発現と逆相関を示していた。Cdc25A の発現レベルが卵巣癌の再発の指標となる可能性が示唆された。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	500,000	0	500,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,600,000	330,000	1,930,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：卵巣癌、Cdc25A,

## 1. 研究開始当初の背景

わが国における卵巣癌罹患数は 1975 年に

2496、1995 年に 6313 と増加傾向にあり、2010 年には 10000 を突破するものと予測される。

卵巣癌全体の5年生存率は1970年代のプラチナ製剤の開発により30%となり、1990年代のタキサン製剤の登場により40%となり、予後の改善をみたが、依然として高い再発率、死亡率である。たとえI期症例であっても、再発することがある。また再発後の化学療法は無効なことが多く、再発症例に対する新規治療法の開発が急務である。

Cdc25 phosphataseは細胞周期調節タンパクであり、乳癌、卵巣癌を含む様々な癌で過剰発現しており、過剰発現と癌化、浸潤、転移との関係が示唆されている。

Cdc25 phosphataseはcyclin-dependent kinases(Cdk's)を活性型にして細胞増殖を促進するタンパクであり、Cdc25A, Cdc25B, Cdc25Cが存在する。Cdc25AはG1期からS期にかけてCdk2の脱リン酸化によりcyclinE(A)/Cdk2 complexを活性型にし、またG2/M期にcyclinB/Cdk1 complexを活性型にする。Cdc25B,CはcyclinB/Cdk1 complexを活性型にしてG2/Mの移行に関わる。乳癌細胞株MCF-7においてCdc25Aを形質導入により過剰発現させると、G1期の短縮、またアンチセンスCdc25Aオリゴヌクレオチドを用いるとS期の移行が抑制される。正常

な老化細胞においてはCdc25Aの発現は低く、MCF-7にエストロゲンを添加するとCdc25Aの発現増加が認められる。TGF- $\beta$ は卵巣癌の腫瘍抑制に関わり、Cdc25Aを制御している。これらのことからCdc25Aは癌遺伝子であると考えられているが、詳細は不明な点も多い。

## 2. 研究の目的

卵巣癌におけるCdc25Aの正確な役割を理解し、このタンパクを標的とした分子標的療法の確立である。

1cm以下の乳癌においてCdc25Aの高発現している群とそうでない群では高発現群では無病生存率が低下している。卵巣癌I期において再発する群とそうでない群があり、再発率は約20%で、その半分は2年以内に再発しているが、残りの50%は2年以上経てからの晩期再発であることから、この3者群の癌細胞の特性は異なることが予想される。再発群は化学療法が無効なことが多く、新たな治療戦略が求められている。そこで、Cdc25Aの正確な役割を理解し、このタンパクを標的とした分子標的療法の確立をする。

### 3. 研究の方法

卵巣癌の標準術式は子宮、両側付属器、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清および大網切除で、悪性組織を外科的に切除する治療的な意味と、正確に進行病期を評価する診断的な意味を持ち、正確に診断される必要がある。そこでまず、症例の対象を 1990 年から当院または関連施設において正確に標準術式が行われた卵巣癌 I 期を対象とし、切除された卵巣組織を用い、腫瘍径、組織型、腫瘍の細胞異型と構造異型、増殖形式などの形態学的因子、Cdc25A の antisense riboprobe を用いて in situ hybridization を行い、また p27 と Ki67 の発現レベルを免疫組織化学染色を用いて解析し、再発症例群と非再発症例群間で、または晩期再発群間と比較検討し、Cdc25A との関与について検討する。

### 4. 研究成果

卵巣癌 63 例を対象に免疫染色で Cdc25A, p27, Ki67 の発現レベルを非再発群 (30 例)、再発群 (25 例)、晩期再発群 (8 例) におい

て検討した。Cdc25A の発現は 26 例 (41%) に認められた。p27 の発現は 27 例 (43%) に認められた。非再発群における Cdc25A の強発現 (50%以上の細胞が陽性) は 5 例であったが、再発群に 19 例に認めた。晩期再発群においては 2 例であった。Ki67 の発現は Cdc25A の発現レベルと相関していた。一方、p27 の発現は非再発群で 18 例に認め、再発群は 7 例、晩期再発群は 2 例に発現を認めた。Cdc25A の発現と逆相関していた。卵巣癌における Cdc25A の発現レベルが再発に関与し、p27 の発現レベルは Cdc25A の発現と逆相関を示していた。Cdc25A の発現レベルが卵巣癌の再発の指標となる可能性が示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺尾泰久 (TERAO YASUHISA)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号 : 00348997

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし