

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 2日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790405

研究課題名（和文） 卵巣明細胞腺癌の生物学的特性の解明

研究課題名（英文） Clarification of biological features of ovarian clear cell carcinoma

## 研究代表者

大石 善丈 (OHISHI YOSHIHIRO)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号：60444824

## 研究成果の概要（和文）：

卵巣明細胞腺癌において酸化ストレスマーカー(COX2、iNOS、8-OHdG)の免疫染色を行った。COX2、iNOS、8-OHdGは淡明細胞を主体とする明細胞腺癌の62%、36%、55%で発現を認め、好酸性細胞を主体とする明細胞腺癌の77%、67%、77%で発現を認めた。類内膜腺癌ではCOX2 75%、iNOS65%、8-OHdG 0%で、8-OHdGの発現のみに差を認めた。しかし細胞の淡明化を呈する類内膜腺癌では8-OHdG発現を66%の症例で認めた。以上の結果より、明細胞腺癌は類内膜腺癌に比較し、強い酸化ストレスにさらされていることが示唆され、8-OHdG発現は細胞の淡明化と関連していると考えられた。

## 研究成果の概要（英文）：

We evaluated immunohistochemical expression of oxidative stress markers (COX2, iNOS, 8-OHdG) in ovarian clear cell adenocarcinomas. With respect to clear cell-dominant clear cell adenocarcinomas, the immunopositivity for COX2, iNOS and 8-OHdG were 62%, 36%, 55%, respectively. With respect to oxyphilic cell-dominant clear cell adenocarcinomas, the immunopositivity for COX2, iNOS and 8-OHdG were 77%, 67%, 77%, respectively. With respect to endometrioid adenocarcinomas, the immunopositivity for COX2, iNOS and 8-OHdG were 75%, 65%, 0%, respectively. However, the immunopositivity for 8-OHdG in clear cells of endometrioid adenocarcinomas were 66%. It is suggested that ovarian clear cell adenocarcinomas are affected by oxidative stress. 8-OHdG immunopositivity appeared to correlated with cytoplasmic clear cell change of carcinoma cells.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・人体病理学

キーワード：卵巣明細胞腺癌、酸化ストレス、遺伝子異常

### 1. 研究開始当初の背景

卵巣癌は婦人科癌で最も死亡率が高く、その治療は抗癌剤が主体をなす。明細胞腺癌は日本の卵巣癌の約 20%を占める亜型で悪性度の高い腫瘍であるが抗癌剤耐性が強いいため新たな治療戦略が必要とされている。近年、様々な腫瘍に対して分子標的薬が登場し効果をあげているように、卵巣明細胞癌に対しても分子標的創薬のためにその生物学的特性を明らかにする必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では以下の観点から明細胞腺癌の生物学的特性を明らかにすることを目的とした。

- i) 発生母地が子宮内膜症の場合と腺線維腫の場合の酸化ストレス、遺伝子異常の相違
- ii) 遺伝子変異と酸化ストレスの有無は関連があるか

### 3. 研究の方法

本研究は①明細胞腺癌の HE 標本をレビューし、詳細な病理組織所見を記録する。特に腫瘍発生にかかわる子宮内膜症や腺線維腫の所見を注意深く抽出する。②酸化ストレスのマーカーである 8-OHdG、iNOS、COX2 を免疫染色し、HE 所見から得られた病理組織所見と比較検討する。③腫瘍発生に関連すると思われる遺伝子 (PIK3CA, ARID1A, PDGFR, TGF-beta RII, LH/hcGR) の異常を検索する。④病理組織所見 (特に子宮内膜症や腺線維腫)、酸化ストレスマーカーの発現、遺伝子

異常の関係について検討する、の 4 段階で計画した。

### 4. 研究成果

対象は卵巣明細胞腺癌105例であり、まず詳細にHE標本をレビューした。その結果、腫瘍全体的が腺線維腫成分であった2例を除いて全例で典型的な明細胞腺癌の所見(複雑な乳頭状構造、管状嚢胞状構造、充実性増殖、淡明な細胞質またはホブネイル細胞、強い核異型)を認め、診断に間違いがないことを確認した。核分裂数は強拡大10視野中平均6.2個であった。子宮内膜症との合併は80例、腺線維腫との合併は26例にみられた。

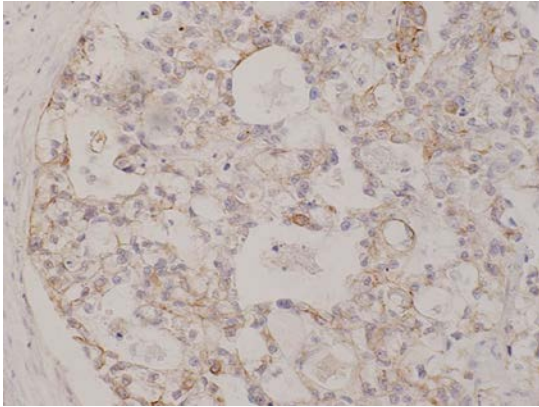
続いて酸化ストレスマーカーの免疫染色を行い、陽性細胞数と染色強度の和 total score (TS)として評価した。COX2、iNOS、8-OHdGは淡明細胞を主体とする明細胞腺癌の62%、36%、55%で発現を認めTSの平均値は5.2、3.8、5.0、好酸性細胞を主体とする明細胞腺癌の77%、67%、77%で発現を認めTSの平均値は5.2、5.2、5.7であった。比較対照である類内膜腺癌ではCOX2 75%、iNOS65%、8-OHdG 0%で、8-OHdGの発現のみに差を認めた。しかし細胞の淡明化を呈する類内膜腺癌では8-OHdG発現を66%の症例で認め、TSの平均値は4.4であった。以上の結果より、明細胞腺癌は類内膜腺癌に比較し、強い酸化ストレスにさらされていることが示唆され、8-OHdG発現は細胞の淡明化と関連していると考えられた。

明細胞腺癌においてPIK3CA遺伝子変異は認

められなかった。ARID1A遺伝子変異は、ARID1A蛋白発現低下と相関することが知られているため、その免疫染色によって評価した。遺伝子変異を示唆する蛋白発現低下は淡明細胞を主体とする明細胞腺癌の18%、好酸性細胞を主体とする明細胞腺癌の22%で認められた。対照である類内膜腺癌において蛋白発現低下は認められなかったが、淡明細胞を伴う類内膜腺癌の9%には認められた。

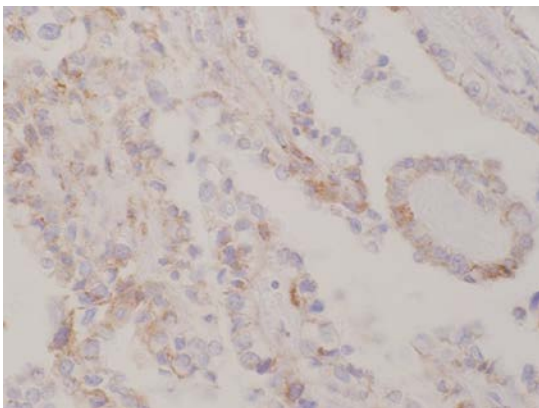
酸化ストレスマーカー発現、ARID1A発現低下と、臨床病理学的因子との関連は認められなかった。

図1 明細胞腺癌における COX2 発現



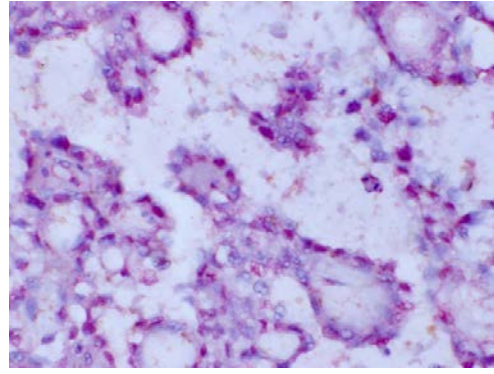
明細胞腺癌細胞に CO2 が陽性である。

図2 明細胞腺癌における iNOS 発現



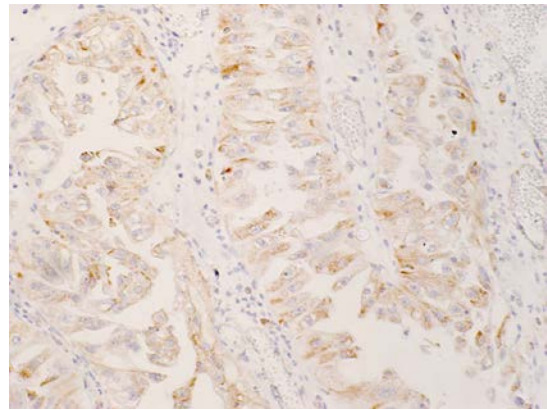
明細胞腺癌細胞に iNOS が陽性である。

図3 明細胞腺癌における 8-OHdG 発現



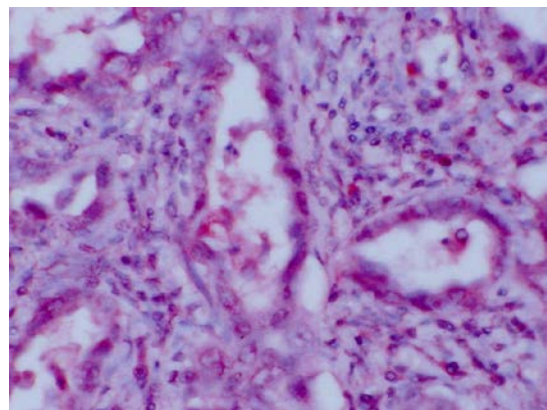
明細胞腺癌細胞に 8-OHdG が陽性である。

図4



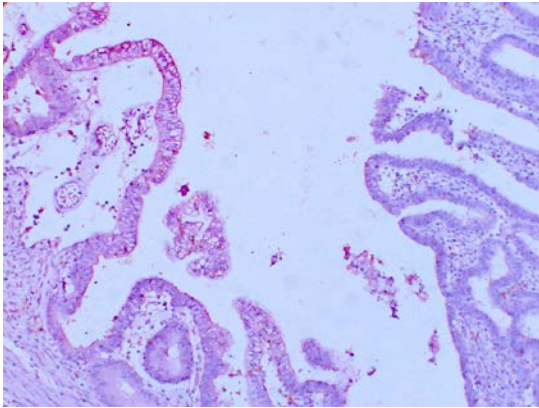
明細胞腺癌の好酸性細胞にも iNOS が陽性である。

図5



明細胞腺癌の好酸性細胞にも 8-OHdG が陽性である。

図 6



類内膜腺癌の淡明細胞に 8-OHdG が陽性である。

#### 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 2 件)

① Ohishi Y, Kurihara S, Aman M et al.  
Piling up clear cells in mullerian-type mucinous and mixed cell-type borderline tumor do not represent concomitant clear cell neoplasms. *Human Pathology*, 査読有, 43 巻, 2012, 1618-1626

② Takeuchi T, Ohishi Y, Imamura H et al.  
Ovarian transitional cell carcinoma represents a poorly differentiated form of high-grade serous or endometrioid adenocarcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*, 査読有, in press

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

○取得状況 (計 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

大石 善丈 (OHISHI YOSHIHIRO)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号 : 60444824

(2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者

( )

研究者番号 :