

氏 名 脇ノ上 史朗

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士乙第 441 号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第 4 条第 2 項

学 位 授 与 年 月 日 平成 3 1 年 3 月 8 日

学 位 論 文 題 目 ADP-ribosylation factor-like 4C predicts worse prognosis  
in endometriosis-associated ovarian cancers.

(ADP-ribosylation factor-like 4C は子宮内膜症関連卵巣  
癌において予後不良因子である)

審 査 委 員 主査 教授 漆谷 真

副査 教授 平田 多佳子

副査 教授 杉原 洋行

## 論文内容要旨

※整理番号	445	(ふりがな) 氏名	わきのうえ しろう 脇ノ上 史朗
学位論文題目	ADP-ribosylation factor-like 4C predicts worse prognosis in endometriosis-associated ovarian cancers (ADP-ribosylation factor-like 4C は子宮内膜症関連卵巣癌において予後不良因子である)		
目的	<p>卵巣癌において類内膜癌および明細胞癌は、子宮内膜症関連卵巣癌(endometriosis-associated ovarian cancer (EAOC)) として知られており、本邦に多く、再発率・死亡率が高い卵巣癌とされる。有効な予後予測バイオマーカーは、知られていないが、近年、他の癌腫に関して ADP-ribosylation factor-like 4C(ARL4C) が癌細胞の増殖能、運動能、浸潤能の促進に関与していることが明らかにされている。卵巣癌においては ARL4C との関連についての報告は少なく、特に EAOC において ARL4C 発現と予後の関連について詳細に解析したものはない。本研究では EAOC について ARL4C の免疫組織化学染色を行い、臨床データと比較し、発現と予後の関連性を明らかにすることを目的とした。</p>		
方法	<p>滋賀医科大学産婦人科において初回治療が行われた卵巣類内膜癌 21 例および卵巣明細胞癌 41 例、計 61 例の EAOC 患者を対象とした。初回手術において摘出された検体の免疫組織化学染色を行い、半定量的評価を行った。ARL4C の発現と臨床データ(年齢、進行期分類、腫瘍マーカー、組織型、治療完遂度) および 5 年全生存期間(5-year overall survival (5yOS))、5 年無増悪生存期間(5-year progression-free survival (5yPFS)) との関連を検討した。ARL4C の発現と臨床データの比較には <math>\chi^2</math> 検定あるいは Fisher's 検定を用いた。OS、PFS の評価には、Kaplan-Meier 生存曲線、log-rank 検定、<math>\chi^2</math> 検定を用いた。OS および PFS の予後不良因子を Cox 比例ハザード回帰を用いた多変量解析によって分析した。有意水準 5%未満を有意差ありとした。本研究は滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て施行された(承認番号: 29-178)。</p>		
結果	<p>ARL4C は 61 例中 36 例に高発現しており、年齢、進行期分類、腫瘍マーカー及び組織型とは相関が認められなかった。ARL4C 高発現は治療完遂群と比べて非完遂群においてより高頻度に認められた(<math>p=0.011</math>)。5yOS は、ARL4C 高発現群は、低発現群に</p>		

(備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等を用いて印字すること。

2. ※印の欄には記入しないこと。

比べて、有意に低かった(log-rank 検定,  $p=0.036$ )。5yPFS に関しては、ARL4C 高発現群は、低発現群よりも低い傾向にあった(log-rank 検定,  $p=0.056$ )。単変量解析では、進行期分類、治療完遂度、ARL4C 発現が、5yOS 及び 5yPFS において予後との相関が認められた。多変量解析にて ARL4C 高発現は、5yOS 及び 5yPFS において独立した予後不良因子であった(5yOS:HR=12.048,  $p=0.0201$ , 5yPFS:HR=8.130,  $p=0.0036$ )。

#### 考察

本研究は EAOc と ARL4C との関連を論じた最初の報告である。EAOc に関しては、がん抑制遺伝子である ARID1A の低発現が知られているが、同様に ARL4C 高発現も貴重なバイオマーカーとなり得る。ARL4C は、低分子量 G 蛋白質の Arf ファミリーに属する蛋白質であるが、その機能について不明な部分が多い。近年、癌との関連について研究がすすめられており、癌細胞の増殖能、運動能、浸潤能の促進に関与していることが明らかにされている。ARL4C は、ADP-ribosylation factor6 (Arf6)を活性化することが知られている。Arf6 の活性は、癌細胞の浸潤や転移に関与しており、Epithelial to mesenchymal transition (EMT)を促進すると報告されている。EMT は上皮がんが他臓器へ浸潤、転移していくのに重要な役割を果たしており、化学療法抵抗性にも関与している。卵巣癌のうち EAOc は、既存の抗癌剤に抵抗性をしめす症例が多く、治療に難渋することが多い。癌の進行に関与している ARL4C をターゲットとした治療戦略は有用と思われる。ARL4C が活性化されるためには、脂質による蛋白質の修飾反応が重要であるが、この修飾反応に必要なイソプレノイド中間代謝産物の主要な合成経路は、メバロン酸経路である。このメバロン酸経路を阻害する薬剤として、脂質異常症治療薬のスタチンと骨粗鬆症治療薬のビスホスホネートが知られている。実際、スタチンやビスホスホネートの抗腫瘍効果についての報告が近年、卵巣癌を含めた各種癌でなされており、ドラッグリポジショニングとして臨床応用が期待される。

#### 結論

ARL4C は、EAOc において予後不良因子であり、新規の治療ターゲットとなる。スタチン及びビスホスホネートは、ARL4C を標的とした治療薬として有力な候補となるが、その有効性を検証するためにはさらなる研究が必要である。

## 学位論文審査の結果の要旨

整理番号	445	氏 名	脇ノ上 史朗
論文審査委員			
<p>本論文では子宮内膜症関連卵巣癌 (E A O C) に属する類内膜癌および明細胞癌の診断・予後バイオマーカーの候補分子として低分子量G蛋白質ARL4C (ADP-ribosylation factor-like 4C) に着目した。切除癌組織の半定量的免疫組織化学解析を行い、同分子の発現レベルと臨床データ (年齢、進行期分類、腫瘍マーカー、組織型、治療完遂度) 及び5年全生存期間と5年無増悪生存期間との関連について検討し、以下の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) ARL4Cの染色性は治療非完遂群で高度であった。</li><li>2) 5年全生存期間 (5 y O S) はARL4C高発現群では低発現群に比して有意に低かった。</li><li>3) 5年無増悪生存期間 (5 y P F S) はARL4C高発現群で低発現群に比し低い傾向にあった。</li><li>4) 単変量解析では進行期分類、治療完遂度、ARL4C発現が5 y O S, 5 y P F S とも、予後の相関因子として有意であった。</li><li>5) 多変量解析ではARL4C高値は5 y O S及び5 y P F Sにおいて独立した予後不良因子であった。</li></ol> <p>本論文は子宮内膜症関連卵巣癌のバイオマーカーとしてのARL4Cの意義について新たな知見を与えたものであり、また最終試験として論文内容に関連した試問を実施したところ合格と判断されたので、博士 (医学) の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 547字)</p> <p style="text-align: right;">(平成31年1月29日)</p>			