

要旨(和文)

卵巣明細胞腺癌(OCCC)は婦人科領域で最も予後の不良な悪性腫瘍である。Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β)とは、胎生期の臓器形成に関与する転写因子である。HNF-1 β は細胞周期、アポトーシス、および糖代謝といった遺伝子群の発現制御により、endometriosis-carcinoma sequence に影響を及ぼしていると推測されている。しかし、OCCCにおけるHNF-1 β 発現調節機構や、HNF-1 β の詳細な機能は多くが未だ不明瞭である。そのため、本研究の目的は卵巣子宮内膜症性嚢胞とOCCCにおけるHNF-1 β の上流及び下流経路の解明とそれによる機能解析である。

臨床検体においてHNF-1 β の発現は活性化NF- κ B/p65の発現と相関していた。組織学的に核グレードの低い群及び非充実性増殖パターン(乳頭状または腺管状)群に有意に高いIHCスコアがみられた。

次に培養細胞株を用いた実験系を行った。TNF- α で処理された卵巣明細胞腺癌細胞株(TOV21G)において核内p65とHNF1 β の発現増加がみられた。さらにp65遺伝子を外因性に導入した類内膜腺癌細胞株(Hec251)ではHNF1 β が増加した。ルシフェラーゼアッセイとChIPアッセイの結果から、HNF1 β プロモーター領域中の κ B配列(5-GGRNNYYCC-3)中にNF κ B結合部位はみられないものの、+89~+179の範囲にp65の結合部位の存在が示唆された。以上より、p65はHNF-1 β プロモーター活性上昇により発現増加をもたらすものと推測した。

HNF1 β ノックダウンTOV21Gはアポトーシスが増加した。さらに、シスプラチン処理下で、ノックダウン株ではアポトーシスが増加するとともにCleaved caspase3蛋白発現の増加と、bcl-2/bax比の低下を認めた。HNF1 β を恒常的発現させたHec251ではアポトーシスの減少とbcl-2/bax比の上昇がみられた。次にTOV-21GにHNF1 β とルシフェラーゼ連結bcl-2プロモーター段階的欠損コンストラクトを重導入すると、外因性HNF1 β 下でbcl-2のプロモーター活性が増強することは確認できたがHNF1 β の結合部位は認めなかった。さらに手術標本免疫染色においても、HNF1 β スコアとbcl-2スコアに正の相関関係を確認した。

以上の結果から、OCCCでは炎症や低酸素により活性化したNF- κ B/p65やその他の細胞障害シグナルによりHNF-1 β 遺伝子の転写活性化と発現増加をきたし、発現誘導されたHNF-1 β はbcl-2遺伝子の転写を促進し、ミトコンドリア依存性アポトーシス経路を抑制することでendometriosis-carcinoma sequenceの一翼を担うことが示唆された。