

## 22J-pm05S

卵巣癌における腫瘍抑制遺伝子 CYLD の発現消失は Akt シグナルを介した悪性化形質獲得の要因となる

○三宅 俊介<sup>1</sup>, 金丸 歩美<sup>1</sup>, 高野 佳奈子<sup>1</sup>, 西郷 智香<sup>2</sup>, 本岡 大社<sup>3</sup>, 本原 剛志<sup>3</sup>, 齋藤 秀之<sup>1,2</sup>, 城野 博史<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本大病院薬, <sup>3</sup>熊本大病院産婦 )

【目的】卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である。自覚症状に乏しいため早期発見が難しく、進行症例での治療成績向上が強く望まれているが、患者の予後規定因子は未だ同定されていない。腫瘍抑制遺伝子 *Cylindromatosis* (CYLD) は、その機能喪失が腫瘍悪性化に深く関与していることが知られているが、我々は、CYLD 発現が卵巣癌組織において大きく変動している事を見出した。本研究では、卵巣癌における CYLD 発現消失の臨床的意義の解明、および悪性化形質獲得における CYLD 発現消失の影響を検討した。

【方法】当院産科婦人科にて治療を行った卵巣癌患者の卵巣癌組織を対象に、CYLD タンパク発現を免疫化学染色により解析し、生命予後との関連を検討した。また、ヒト卵巣癌由来細胞株 (SKOV3 細胞) を対象に、siRNA 導入による CYLD 発現抑制を行い、悪性化形質 (遊走能、抗がん剤感受性など) に対する影響、および関連するシグナルの活性化 (リン酸化) を評価した。

【結果・考察】卵巣癌患者のうち、特に漿液性腺癌患者の進行症例において、CYLD 発現低下群が不良な生命予後を示す傾向が認められた。CYLD 発現抑制により、SKOV3 細胞は、遊走能が亢進し、標準治療薬 (パクリタキセル・カルボプラチン) に対し耐性化した。また、CYLD 発現抑制により Akt シグナルが活性化され、CYLD 発現抑制に伴う遊走能亢進および薬剤耐性は Akt 阻害剤処理により著明に抑制された。さらに、薬剤耐性は、卵巣癌で Akt 抑制効果を示すことが知られ、現在セカンドラインとして用いられているゲムシタピンの併用によっても抑制された。卵巣癌における CYLD 発現消失は、Akt シグナルの過剰活性化による遊走能亢進や薬剤耐性を介して、卵巣癌の生命予後を悪化させている可能性が示された。