

宗 陽子 論文内容の要旨

主論文

Nuclear Localization of Glutathione S-transferase is an Evaluation
Factor for Drug Resistance in Gynaecological Cancers

婦人科癌における GST 核内局在の抗癌剤耐性指標としての有用性

宗 陽子、後藤信治、北島道夫、森山伸吾、小寺宏平、中山敏幸、中島久良、
近藤宇史、石丸忠之

(Clinical Oncology・7 ページ 2005 年掲載予定)

長崎大学大学院医学研究科病理系専攻 (指導教授: 近藤宇史)

< 緒言 > 抗癌剤に対する耐性は癌化学療法 of 妨げとなる重要な因子である。glutathione(GSH)は細胞内での解毒に関与する重要な因子であり、GSH 抱合を触媒する glutathione S-transferase (GST) の発現亢進は抗癌剤耐性に関与することが以前より知られているが、最近、培養細胞株において、とくに核内に局在する GST が重要であるとの研究成果が報告された(FASEB. J. 2001 年)。今回、培養細胞株において認められた GST 核内局在の重要性が婦人科癌において臨床的に認められるか否かを検討した。また、薬剤耐性機構のなかで細胞内薬剤蓄積の減少については、細胞膜蛋白である ATP-binding cassette (ABC) transporters が細胞外への薬剤排泄に関与するとされており、ABC transporter の中では MRP1 が GSH 抱合された物質を基質とし、cisplatin や doxorubicin の耐性に関与すると考えられている。そこで、MRP1 についても免疫組織染色を行い、GST の発現と関連があるか検討した。

< 対象と方法 > 卵巣癌細胞株における GST の局在を知るために、cisplatin 感受性細胞株(A2780)および cisplatin 耐性細胞株(A2780DDP)において免疫組織染色を行った。また、1995 年から 2002 年までの卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌の摘材標本において GST の免疫組織染色を行い、その染色性を細胞質と核で個別に評価した。卵巣癌において、その核内発現が予後や化学療法の奏効度と関連するか検討し、子宮頸癌および子宮体癌において化学療法の前後で GST の核内発

現を比較した。さらに、MRP1の免疫組織染色を併行し、GSTの核内局在との関連を検討した。推計学的解析はLogrank検定とカイ2乗検定によった。なお、研究に際しては臨床研究倫理委員会の承認を得た。

<結果> 卵巣癌細胞株における免疫組織染色では、A2780DDPにおいてA2780と比べるとGSTの核内発現の増強が認められた。卵巣癌43例においては、核および細胞質ともにGST陽性であった群の5年無病生存率は、細胞質のみに陽性であった群および核および細胞質ともに陰性であった群と比べると有意に低率であった(14.3% vs 34.8% vs 66.7%、 $P=0.041$)。核および細胞質ともにGST陽性であった群の5年累積生存率は、細胞質のみに陽性であった群および核および細胞質ともに陰性であった群と比べると有意差は無かったが低い傾向が認められた(21.4% vs 65.2% vs 83.3%、 $P=0.115$)。また、MRP1発現との間に相関傾向が認められた。GST陽性およびMRP1陽性である症例のなかでCAP (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide)療法群とTJ (paclitaxel, carboplatin)療法群を比較すると、CAP療法群のほうで5年生存率が低率であった。術前化学療法を行った子宮体癌および子宮頸癌においても同様の免疫染色を行ったところ、治療前には核の染色性が陰性であった12例中8例(66.7%)に核染色性の陽性化が認められた。

<考察> 上皮性卵巣癌における検討では、核および細胞質ともにGST陽性であった群は、細胞質のみに陽性であった群や核および細胞質ともに陰性であった群と比べると、予後不良であったことより、GST核内局在は自然耐性に関与している可能性が示唆された。また、術前化学療法を行った子宮頸癌、子宮体癌症例において、化学療法によりGST核内発現の亢進が認められ、GST核内局在は獲得耐性に関与している可能性が示唆された。

GSTおよびMRP1がともに陽性である症例のなかでCAP療法群とTJ療法群を比較すると、CAP療法群において生存率が低率であったため、GSTやMRP1がcisplatinやdoxorubicin耐性に影響を与える因子であることを考慮すると、このような症例においてpaclitaxelを併用することは有用であると考えられた。腫瘍細胞において、GSTの発現のみでなく、GSTの核内局在の有無を知るとは、予後を予測する指標となると考えられる。さらに、GSTが関与する可能性が高いと考えられている薬剤を使用する場合、これらの薬剤とは異なる作用機序や耐性機序を有する薬剤を併用、あるいはこれらの薬剤に変更することで化学療法の奏効率を上げ、予後改善へ寄与する可能性があると考えられた。