

主論文の要旨

**IMPACT OF POSITIVE ZEB1 EXPRESSION IN PATIENTS
WITH EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA
AS AN ONCOLOGIC OUTCOME-PREDICTING INDICATOR**

上皮性卵巣癌における *EMT* 誘導転写因子 *ZEB1* の発現が
腫瘍学的予後不良因子となる

名古屋大学大学院医学系研究科 健康社会医学専攻
発育・加齢医学講座 産婦人科学分野

(指導：吉川 史隆 教授)

坂田 純

【緒言】

上皮性卵巣癌 (Epithelial ovarian carcinoma: EOC) は婦人科悪性腫瘍の中で最も致命的な癌の一つであり、一般的に発症したときには腹膜播種や遠隔転移を認め、進行期の段階で診断されることが多いとされている。EOC の患者の大半は、高/低悪性度漿液性癌、明細胞癌、類内膜癌および粘液性癌の4つの組織学的サブタイプに分類され、さまざまな遺伝的背景、分子プロファイル、および化学療法を含む治療に対する応答 (耐性) が異なり、統一された治療法を確立するのが困難とされている。このため生物学的視点からより予後を推定する指標となりうるような臨床指標を識別し、それをもとに正確で効果的な治療法を開発することが非常に重要である。

がん治療において大きな課題となっている腫瘍の進展や転移、薬剤耐性の獲得、免疫抑制などに Epithelial-mesenchymal transition (EMT) が重要な役割を果たすとされており、Zinc finger E-box binding homeobox1 (ZEB1) は EMT を調整する転写因子の一つである。これまでも、ZEB1 が腫瘍浸潤および転移を促進し、いくつかの固形癌の臨床予後と相関するとの報告がある。

そこで今回の研究では、EOC における ZEB1 の発現を免疫組織学的に検討し、ZEB1 の発現が生命予後不良や薬剤感受性低下にどのように関与するかを解明し、今後 ZEB1 が予後因子および治療標的になりうる可能性について探求していく。

【対象及び方法】

2001年から2006年の間に名古屋大学病院にて外科治療が行われた40名の同意取得後の上皮性卵巣癌患者を対象とした。病理組織学的内訳は、漿液性癌11例、明細胞癌18例、類内膜癌8例、粘液性癌3例であり、臨床病期はFIGO stageにて分類した。

ZEB1 の発現は、発現の強度と範囲を4段階に分けてスコアリングした。発現強度は negative が0点、weak が1点、medium が2点、strong が3点とし、発現範囲は0%が0点、1-10%が1点、11-50%が2点、51%以上を3点とスコアリングし、それぞれの点数を合計した値が0点を陰性 (negative)、1-2点を弱陽性 (weak)、3-4点を陽性 (moderate)、5-6点を強陽性 (strong) とした。

【結果】

Figure 1 に ZEB1 の各々の免疫組織学的発現レベルを示した。40例の中で、33例 (82.5%) で ZEB1 の発現が確認された。さらに ZEB1 発現レベルの内訳は、Negative 7例、Weakly positive (Weak) 14例、Moderately positive (Moderate) 11例、Strongly positive (Strong) 8例であった。それぞれの群の年齢、FIGO stage、組織学的分類、術式、化学療法、残存腫瘍の有無などの臨床病理学的パラメーターを Table 1 に示した。また Table 2 は、ZEB1 発現 Negative-Weak と Moderate-Strong を合わせた群の臨床的背景を比較したところ、いずれも両群で有意な差異は認めなかった。

全症例のフォローアップ期間の中央値は 94.8 ヶ月 (3.8-202.0 ヶ月) で、再発した症例は 19 例 (47.5%) であった。ZEB1 発現が高いほど再発率が有意に高かった (P =

0.042; Figure 2)。さらに、明細胞癌および粘液性癌の組織型患者分析を行ったところ、ZEB1 発現 Negative-Weak 群と Moderate-Strong 群の死亡はそれぞれ 2/17 例 (11.8%)、5/7 例 (71.4%) で、両群間で有意な差を認めた (P = 0.0086; Figure 3)。

また Progression free survival (PFS) を ZEB1 発現レベルで比較したところ、ZEB1 Negative 群が Positive (Weak-Strong) 群と比較し、有意に延長し (P = 0.00126; Figure 4)、ZEB1 発現がない群では再発症例がみられなかった。逆に、ZEB1 が Strong positive 群では ZEB1 Negative-Moderate positive 群に比べ、PFS が有意に短縮していた (P = 0.0188)。さらに、粘液性癌および明細胞癌の組織型患者分析を行い PFS を比較したところ、ZEB1 Negative-Weak 群と Moderate-Strong 群で PFS は前者で有意に延長し、両群間で有意な差を認めた (P = 0.0025; Figure 5)。

再発までの PFS に関与する因子を同定するため、年齢、FIGO stage、組織型 (漿液性・類内膜癌/粘液性・明細胞癌) および ZEB1 発現レベルについて Cox 比例ハザード解析で多変量解析を行った。その結果、年齢 (≤ 50)、FIGO III-IV 期、および ZEB1 高発現は、独立した予後不良因子であった (ZEB1 高発現 (PFS) : HR 2.2265 (95 %CI: 1.102-8.021; P = 0.0349) (Table 3)。最後に Figure 4 では、再発 18 例の臨床学的特徴を示した。ZEB1 は 17/18 例 (94.4%) に発現しており、再発病変は高い頻度で腹膜播種を認めた (16/18 例: 88.9%)。

【結論】

今回の研究では、40 例の上皮性卵巣癌症例において、ZEB1 発現が 33 例 (82.5%) でみられ、ZEB1 高発現は再発率上昇や無病生存期間の短縮に関与し、単変量および多変量解析両者の結果からも予後不良因子であることを示した。分子生物学的には、EMT 転写因子である ZEB1 の免疫組織学的発現は、E-カドヘリンの発現を低下させ、腹腔内に拡散しやすくなり、腹膜中皮細胞に付着し、今回の結果でもあったように肉眼的腹膜播種形成が増加することが示唆された。さらに、一般的に治療抵抗性が高いとされている明細胞癌や粘液性癌において ZEB1 の発現が高い結果であり、それと相関して無病生存期間の短縮および死亡率の増加を認めた。

以上の結果から推察すると、ZEB1 は腹膜腔や実質臓器への転移および治療抵抗性などに関与し、上皮性卵巣癌での免疫組織学的な ZEB1 の検出が予後不良である可能性の高い患者を選別し、よりよい治療方針を決定するための有用な指標となる可能性がある。また、今後 ZEB1 の機能解析を行うことで、治療抵抗性再発卵巣癌の分子学的メカニズムやその新規治療法を開拓する可能性があると考えられた。