

卵巣明細胞癌においてBeclin-1タンパク質発現消失は予後不良因子となりうる

Loss of Beclin-1 protein may become a factor to define a poor prognosis in ovarian clear cell carcinoma

研究者紹介

研究代表者：片桐 浩(医学部・助教)
 中山 健太郎(医学部・講師), 京 哲(医学部・教授)
 研究協力者：Sultana Razia(医学部), 中村 康平(医学部・助教), 佐藤 絵美(医学部・医科大学)
 石橋 朋佳(医学部・助教), 石川 雅子(医学部・助教), 飯田 幸司(医学部・教務員)
 石川 典由(医学部・助教)

Principal investigator : Hiroshi Katagiri (Assistant Professor, Faculty of Medicine)

Kentaro Nakayama (Associate Professor, Faculty of Medicine), Satoru Kyo (Professor, Faculty of Medicine)

Research Member : Sultana Razia (PhD.), Kohei Nakamura (Assistant Professor, Faculty of Medicine), Emi Sato (Faculty of Medicine)
 Tomoka Ishibashi (Assistant Professor, Faculty of Medicine), Masako Ishikawa (Assistant Professor, Faculty of Medicine), Kouji Iida (PhD.)

Collaborator : Noriyoshi Ishikawa (Assistant Professor, Faculty of Medicine)

概要

卵巣癌は、他の婦人科癌(子宮頸癌, 子宮体癌)に比べて死亡率の高い疾患です。当教室では卵巣癌、特に抗癌剤耐性である明細胞癌の分子機構について研究を行っています。本研究では、Autophagy経路に関連するタンパク質Beclin-1が、卵巣明細胞癌の予後不良因子であることを発見しました。

Ovarian cancer is a disease with a very high mortality compared to other gynecological cancers (cervical cancer, endometrial cancer). One of our research projects is to clarify chemo-resistance of the ovarian cancer, especially the ovarian clear cell carcinoma. The present study has made clear how Beclin-1 protein related to the Autophagy pathway affects chemo-resistance, becoming a factor for a poor prognosis brought about by clinical malignancy of ovarian clear cell carcinoma.

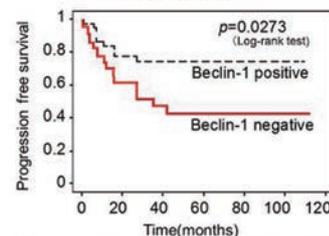
特色 研究成果 今後の展望

卵巣癌は、約60%が進行期(Ⅲ, Ⅳ期)で発見される予後不良の疾患であり、高率に腹腔内に癌細胞が散らばる腹膜播種を起こします。このため手術に加えて、術後の抗癌剤による治療が予後に大きな影響を与えます。卵巣癌の組織型は大きく4つに分類されます。その中で、明細胞癌は日本人では漿液性癌に次いで2番目に多い組織型であり、抗癌剤耐性で予後不良です。我々は、この明細胞癌に対する抗癌剤耐性機構の解明が、卵巣癌の予後改善につながると考え研究を行っています。

近年、Autophagy(細胞内の自己食, アミノ酸リサイクル機構)が、複数の癌種で抗癌剤耐性に関していると報告されました。そこで我々は、Autophagyに関するBeclin-1タンパク質と卵巣明細胞癌の関係について研究を行いました。残念ながら、卵巣明細胞癌では、Autophagyと抗癌剤耐性の関係は認められませんでした。しかし、臨床検体では卵巣明細胞癌のBeclin-1タンパク質が発現消失している症例は、有意に予後不良でした。また、卵巣明細胞癌細胞株においてBeclin-1タンパク質をノックダウンすると細胞増殖能が有意に亢進しました。

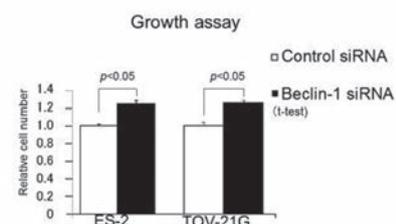
近年、Beclin-1はAutophagy以外にエンドソームを介したシグナル伝達経路の制御に関与している事が報告されています。本研究の結果はBeclin-1のAutophagy機能ではなく、エンドソームを介したシグナル伝達制御機構の破綻が原因と推察されます。今後、Beclin-1の制御するシグナル伝達経路を同定することが、卵巣明細胞癌の新たな治療戦略に繋がると考えています。

Beclin-1タンパク質発現と無増悪生存率



Beclin-1未発現群で無増悪生存率の有意な低下を認めた

Growth assay



Beclin-1ノックダウンにより有意に細胞増殖能は亢進した