

卵巣明細胞癌は代謝異常疾患！？

(文責：京都医療センター 産科婦人科、京都大学大学院医学科・医学部 婦人科産科
山口 建)

卵巣がんは婦人科悪性疾患で最も予後が不良の疾患です。日本では年間 8000 人程度の新規患者数があると言われていています。卵巣癌は組織学的にも分子生物学的にも多様な疾患です。組織学的に最も頻度が多いのが漿液性癌で、その他、類内膜癌、明細胞癌、粘液性癌など様々な組織型が存在します。卵巣癌はサイレントキラーと呼ばれており、診断されるときは既にⅢ期以上であることが 4 割以上です。特に最も多い漿液性癌は 7 割程度がⅢ期以上で診断されます。一方で明細胞癌は日本においては明細胞癌が 2 番目に多く、卵巣癌の約 25%を占め、約 65%がⅠ期で診断されます。このように明細胞癌は一般的な漿液性癌と異なる性格を持っています。Ⅰ期の 5 年生存率は、漿液性癌、明細胞癌ともに約 80%と同じ程度です。しかし、Ⅳ期の 5 年生存率は、漿液性癌は約 40%ですが、明細胞癌は約 25%で予後不良です。これは明細胞癌が抗癌剤に対して抵抗性を示すためと考えられています。また、その名前の通り明細胞癌は細胞質にグリコーゲンを貯留して淡明な細胞質を有するという形態学的な特徴があります。子宮内膜症に合併していることが多く、京都大学の症例では明細胞癌の 8 割以上に子宮内膜症を合併していました。血栓も合併することが多く、Trousseau 症候群を起こす疾患です。京都大学では、卵巣明細胞癌はなぜグリコーゲンを貯めるのか、抗がん剤耐性を示すのかを明細胞癌が育つ子宮内膜症という環境に着目して研究を行ってきました。

卵巣に発生する子宮内膜症は月経により出血を起こし、出血性嚢胞を作り、卵巣内膜症性嚢胞となります。内容液が陳旧性の血液のためチョコレート色をしていることからチョコレート嚢胞とも呼びます。我々は卵巣内膜症性嚢胞の内容液、特に血液に含まれる鉄に着目しました。内容液の鉄濃度を測定すると、他の良性の卵巣嚢胞と比較して内膜症性嚢胞の内容液には有意に自由鉄の濃度が高いことがわかりました。自由鉄はフェントン反応 ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{OH}\cdot + \text{OH}^-$ 、 $\text{Fe}^{3+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{2+} + \text{OOH}\cdot + \text{H}^+$) という酸化還元反応を起こし、ヒドロキシラジカルやヒドロペルオキシドラジカルといった酸化ストレスを発生させます。また、酸化ストレスによる DNA 損傷マーカーである 8-OHdG が内膜症性嚢胞の内容液には多く含まれ、子宮内膜症の上皮細胞にも多く 8-OHdG が存在することがわかりました。明細胞癌においても、漿液性癌と比較するとがん細胞内に多くの 8-OHdG が存在し、明細胞癌は酸化ストレス環境でも発育することがわかりました。

明細胞癌と発育環境について検討するために、明細胞癌に特徴的な 320 遺伝子群 (OCCC signature : Ovarian Clear Cell Carcinoma signature) を同定しました。この遺伝子群は

酸化ストレス関連遺伝子、グリコーゲン関連遺伝子、凝固関連遺伝子を多く含み、明細胞癌の性質を反映していることがわかりました。また、明細胞癌において高発現している HNF1B を中心とした遺伝子ネットワークからなっていることがわかりました。さらに面白いことに鉄ストレスや酸化ストレスをかけると OCCC signature の遺伝子発現が誘導されることがわかりました。これは、明細胞癌の性質が発育環境から誘導されることを示唆しています。また、この HNF1B の転写は DNA メチル化で調節されていることがわかりました。

この HNF1B の遺伝子変異は若年性糖尿病 (MODY5) の原因として知られています。そこで、我々は代謝に着目して明細胞癌の性質を検討することとしました。HNF1B の発現を抑制した卵巣明細胞癌細胞株ではグルコース輸送体である GLUT1 の発現が抑制され、グルコースの取り込みが抑制されることを示しました。同じ HNF1B 発現抑制株を用いて網羅的メタボローム解析を行うと、嫌氣的解糖系の代謝産物である乳酸が減り、ミトコンドリア内で行われる好氣的解糖系 TCA サイクルに使われるクエン酸が増えることがわかりました。つまり、HNF1B はグルコースの取り込みをうながし、取り込まれたグルコースは嫌氣的解糖系に用いられることがわかりました。これはワールブルグ効果として知られており、有酸素環境下でも嫌氣的解糖系が亢進しているというがん細胞の特徴を反映したものと考えられます。また、HNF1B はシスチン輸送体である rBAT を介して抗酸化物質として知られるグルタチオンの合成を促進し、細胞内の活性酸素種を減らして、鉄ストレスや抗がん剤に対して抵抗性を示すことがわかりました。

残念ながら HNF1B や rBAT を標的とした分子標的薬はありません。しかし、我々は、ワールブルグ効果や TCA サイクルが働くミトコンドリアの機能を制御する PDK2 という分子に着目し、ミトコンドリア機能を制御することで抗がん剤の感受性を高めることをマウスの実験で明らかにしています。今後は、がん関連遺伝子を標的とした分子標的薬のみならず、代謝を標的とした治療法の開発が期待されます。

