

氏名	楽 暁妮 <small>ガク キョウジ</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2012年3月27日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR; NR1I2) as a Possible Novel Prognostic Marker in Epithelial Ovarian Cancer (上皮性卵巣癌において SXR は有望な予後マーカーとなりうる)
論文審査委員	主査 教授 八重樫伸生 教授 海野 論明 教授 荒井 陽一

## 論文内容要旨

The steroid and xenobiotic receptor (SXR) was found to be activated by a variety of xenobiotic compounds and has been shown to induce the expression of the multiple drug resistance and CYP3A genes in response to several SXR agonists such as the chemotherapeutic agent, paclitaxel (PTX). However, the role of SXR has not been examined in ovarian cancer tissues.

At first, I examined the expression of SXR and evaluated its clinical significance in human epithelial ovarian cancer. One hundred forty-one cases were examined using immunohistochemistry for SXR with archival specimens. All cases were scored using a semi-quantitative histological scoring (HSCORE) method. Specimens with an HSCORE > 60 were regarded as SXR-positive. Various clinicopathologic variables were examined. And then, I examined the cell proliferation assay treated with PTX using siRNA method for SXR in ovarian cancer cell. In addition, I also investigated whether SXR expression was related to the expression of microRNAs, which were miR-148a and miR-133b.

The SXR was significant differences in age, histology, grade, ER $\alpha$ , and PR. SXR was detected in 35 of 141 (24.8%) ovarian cancer tissues. There was a statistically significant negative correlation between SXR-positive status and both disease-free survival and overall

survival ( $P = 0.0415$  and  $0.0316$ , respectively), independent of stage ( $P = 0.0167$  and  $0.021$ , respectively). In multivariate analysis, SXR was a statistically independent risk factor for both disease-free survival and overall survival ( $P = 0.049$  and  $0.0354$ ). My results also support an association of SXR between ER $\alpha$  and PR in epithelial ovarian cancers. And PTX treatment significantly inhibited the cell growth after down-regulation of SXR expression *in vitro*. In addition, SXR HSCORE was inversely associated with miR-148a mRNA level in ovarian cancer tissues.

Taken together, my data suggest that SXR is a prognostic factor in epithelial ovarian cancer and may represent a useful marker to identify patients at risk of recurrence or death.

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR; NR1I2) as a Possible Novel Prognostic Marker in Epithelial Ovarian Cancer  
（上皮性卵巣癌においてSXRは有望な予後マーカーとなりうる）

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・ 婦人科学分野

学籍番号 ..... 氏名 楽 暁妮

上皮性卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も予後の悪い疾患であると広く知られている。多くの症例は進行期に発見され、通常の化学療法を行っても生存率は低い。そのため卵巣癌に対する新規治療が切望されている。SXRはパクリタキセルなど多様なリガンドと結合し、Cytochrome P450-3A(CYP3A)やMDR1 (multidrug resistance gene 1)をはじめとする標的遺伝子の転写を調節し、薬物代謝や排泄に関与することが報告されている。しかしながら、これまでに卵巣癌におけるSXRの報告はほとんどなく、その臨床病理学的意義に関しては検討されていない。

はじめにヒト卵巣癌組織を用いてSXRの発現動態とその臨床病理学的意義に関して検討した。患者の同意を得て採取した卵巣癌141例の臨床検体を用いて免疫染色を行い半定量法であるHSCOREで評価した。HSCOREが60以上を陽性とし、種々の臨床病理学的因子との相関関係を比較検討した。次に、卵巣癌細胞株を用いてsiRNA法でSXR発現をノックダウンし、パクリタキセルによる細胞増殖抑制効果を検討した。さらに、既知のmicroRNA発現プロファイルを用いて、卵巣癌細胞株におけるSXR発現とmiR-148aおよびmiR-133bの相関関係を検討した。

SXRはヒト上皮性卵巣癌141例のうち35例(24.8%)に発現しており、年齢・組織型・分化度・エストロゲン受容体およびプロゲステロン受容体に関して発現の有意な差を認めた。また、SXR発現とdisease-free survivalおよびoverall survivalの間に有意差を認めた(P = 0.0415 and 0.0316)。そして多変量解析において、SXR発現はdisease-free survivalおよびoverall survivalに関して独立した予後因子であった。さらに卵巣癌細胞株においてSXR発現ノックダウンによりパクリタキセルによる腫瘍増殖能は有意に抑制された。また、SXRとmiR-148aのmRNA発現の有意な逆相関関係を認めた。

以上より、SXRの発現は卵巣癌の再発や予後を反映する指標になりうると考えられた。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。