

## 論文内容要旨

ADAMTS16 mutations sensitize ovarian cancer cells to platinum-based chemotherapy. (ADAMTS16 遺伝子変異は卵巣癌のプラチナ感受性を改善する)

Oncotarget doi: 10.18632/oncotarget.11120 2016 年掲載

外科系産婦人科学専攻 安川茉莉

高悪性度漿液性卵巣癌に対するプラチナ製剤感受性は予後を決定する重要因子である。*BRCA* 遺伝子変異は重要な生物学的マーカーとして同定されており、すでに臨床に用いられている。一方で *BRCA* 遺伝子変異は卵巣癌患者の 11%-20.3%を占めるのみであり、*BRCA* 遺伝子変異を持たないがプラチナ製剤感受性を持つ患者群における生物学的マーカーの解明が急務となっている。

我々の先行研究では、The Cancer Genome Atlas に登録されている 512 名の高度漿液性卵巣癌の患者のゲノムと臨床データを統合解析し、ADAMTS1, 6, 8, 9, 15, 16, 18, L1 遺伝子の体細胞変異を持つ患者が *BRCA* 遺伝子の変異の有無に関わらず、プラチナ製剤感受性を有する確率が高いこと、長い無病生存期間、全生存期間、プラチナフリーインターバルを示すことを明らかにした。しかし *ADAMTS* 遺伝子の卵巣癌における機能的役割についてはほとんど知られていない。そこで我々はその中から最も重要と思われる *ADAMTS16* 遺伝子を選び、in vitro および in vivo における *ADAMTS16* 遺伝子変異が卵巣癌に与える影響を調査した。

A2780CP20 プラチナ製剤抵抗性卵巣癌株を用いて、*ADAMTS16* 遺伝子野生型および先行研究で同定された 6 種類のミスセンス変異の安定発現細胞株を作成した。変異型細胞株をプラチナ製剤非投与下および投与下において培養したところ、各 C274R, F660I, A1155V, K1206M 変異型細胞株はプラチナ製剤非投与下と投与下において共に細胞増殖能が有意に低下していたのに対し、S787Y および S1170L 変異型細胞株はプラチナ製剤非投与下では細胞増殖能に変化はないものの、プラチナ製剤投与下においては細胞増殖能の有意な低下をみせた。以上より、S787Y および S1170L 変異型は細胞株のプラチナ製剤感受性を増加させることが示唆された。次に S787Y および S1170L 変異型細胞株を使用して異種移植マウスモデルを作成しプラチナ製剤の感受性を調べたところ、コントロールおよび野生株に比べ有意に感受性が高いことが証明された。以上より、*ADAMTS16* 遺伝子のミスセンス変

異には、細胞増殖能を低下させるものと、プラチナ製剤感受性を高めるものの2種類あることが示唆された。

また、細胞浸潤実験および細胞遊走実験を行ったところ、野生型に比べ変異型 *ADAMTS16* 遺伝子安定発現細胞株は、細胞浸潤能と細胞遊走能が有意に低下していた。これは、*ADAMTS16* タンパクが変異したために細胞外マトリックスを変性させ細胞浸潤および細胞遊走させる能力が低下したためだと考えられる。以上より *ADAMTS16* 遺伝子は細胞外マトリックスにも影響を与えると考えられる。

本研究の制限は、*ADAMTS16* 変異が細胞増殖能およびプラチナ製剤への感受性を変化させる分子学的機序が解明されていない点であることと、使用した卵巣癌細胞株が1種類のみであることである。

本研究は、卵巣癌細胞に変異型 *ADAMTS16* 遺伝子を導入することで、プラチナ製剤への感受性の改善と、細胞浸潤能及び細胞遊走能の減少を起こすことを証明した。本研究結果は、臨床ゲノム情報統合解析の結果と合わせ、*ADAMTS16* 遺伝子がプラチナ製剤抵抗性卵巣癌における新たな分子標的治療につながる可能性があることを示した。