

広仁会賞 第38回 古宇 家正

題名：Regulation of *REG4* Expression and Prediction of 5-fluorouracil Sensitivity by CDX2 in Ovarian Mucinous Carcinoma
(卵巣粘液性腺癌における CDX2 による *Reg IV* 発現の調節と 5-fluorouracil 感受性の予測)

発表誌：CANCER GENOMICS & PROTEOMICS・2019・16 (481-490)

要旨：

卵巣粘液性癌は予後不良で、化学療法の奏効率が低い疾患である。我々は、薬剤耐性に重要な役割を果たしている *Multidrug Resistance 1 (MDR1/ABCB1)* 遺伝子に注目した。腸上皮細胞の発生、分化および、大腸癌・胃癌の発癌過程、分化度、生物学的悪性度に関与している CDX2 (Caudal-related homeobox transcription factor) が MDR1 の発現を制御し、Paclitaxel の感受性の低下に関与していることを示した。CDX2 の標的遺伝子の一つと考えられている *REG4 (Regenerating islet-derived family member4)* 遺伝子は EGFR/Akt/AP-1 シグナル経路の活性因子であり、いくつかの癌腫において *Reg IV* の強発現を認め、アポトーシスの抑制と 5-FU の感受性の低下が報告されている。我々は卵巣粘液性癌において、CDX2 が *Reg IV* の発現を制御し、EGFR/Akt/AP-1 シグナル経路を活性化することで 5-FU の感受性を低下させていると仮説をたてた。卵巣癌の臨床検体では、免疫組織化学的染色法を使用して粘液性癌における CDX2 と *Reg IV* の発現と相関性を認めた。さらに、卵巣粘液性癌細胞株を使用して CDX2 蛋白が *Reg IV* の発現を制御している可能性が示唆された。CDX2 を遺伝子導入した細胞株では EGFR のリン酸化の亢進を認めなかったが、Akt は有意にリン酸化が亢進し、ジヒドロピリミジン・デヒドロゲナーゼ (DPD) の発現が増強していた。しかし、CDX2 を遺伝子導入した細胞株ではアポトーシスの促進を認め、5-FU の感受性が高かった。今回の研究から、卵巣粘液性癌では CDX2 が MDR1 だけではなく *Reg IV* の発現も制御していることが示唆された。将来、卵巣粘液性癌に対して CDX2 の発現動態に基づく 5-FU を中心とした新しい化学療法レジメンが期待される。