

香川県立保健医療大学リポジトリ

上皮性卵巣癌病態解明のための試み：
新たなる治療への応用

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2021-06-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 秦, 幸吉 メールアドレス: 所属:
URL	https://kagawa-puhs.repo.nii.ac.jp/records/128

上皮性卵巣癌病態解明のための試み —新たな治療への応用—

秦 幸吉*

香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科

Biological Analysis of Physiologic Pathology in Epithelial Ovarian Cancer - Development of A New Therapeutic Strategy -

Kohkichi Hata*

Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

要旨

上皮性卵巣癌では診断時の年齢, 臨床進行期, 初回手術時における残存腫瘍の有無, 組織学的分類, 組織学的分化度などの臨床病理学的因子が予後因子として挙げられている。しかしながら, これらの臨床病理学的因子により high-risk group が同定されても, その症例に対する特殊な治療法は未だ確率されていない。近年, 分子生物学的手法の進歩により様々な molecule と腫瘍の増殖・進展・転移などとの相関が明らかになりつつあり, “癌の個性” にもとづく治療法開発の試みが行われてきていて, 一部の癌腫ではすでに臨床応用が始まっている。

今回, 上皮性卵巣癌における endostatin および metastin/G-protein-coupled receptor signaling system の分子生物学的解析結果をもとにした, high-risk group 同定, さらにその group に対する新たな治療法の臨床的応用について解説する。

Key Words: endostatin, metastin, G-protein-coupled receptor, 上皮性卵巣癌 (epithelial ovarian cancer)

*連絡先: 〒761-0123 香川県高松市牟礼町原218-1 香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科 秦 幸吉

*Correspondence to: Kohkichi Hata, MD, PhD, Department of Nursing, Faculty of Health Sciences, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Murecho-hara, Takamatsu, Kagawa 761-0123 Japan

緒 言

上皮性卵巣腫瘍とは卵巣の表層上皮由来とされる上皮性組織と間質性組織の増殖からなる腫瘍である。上皮性卵巣腫瘍の中で悪性と分類されたものが、上皮性卵巣癌であり、本邦では悪性卵巣腫瘍の70~75%を占める^{1, 2)}。上皮性卵巣癌はどの年齢にも発生しうるが20歳以前の若年者にはまれで、閉経期前後に好発するのが一般的である。また、上皮性卵巣癌は、婦人科疾患では死因の1位を占め³⁾、女性の癌死亡原因では11番目である⁴⁾。

上皮性卵巣癌は初期には無症状の場合がほとんどで、症状が現れた際には、かなり進行していることが多い。約半数の症例がIII, IV期の進行癌で発見される⁵⁾。そのため、1970年代までは確立した化学療法が存在せず予後はかなり不良であった。1980年代始めより、cisplatin (CDDP) が導入されて以来、CDDPをベースとした化学療法が行われてきたが、進行卵巣癌 (III, IV期) の5年生存率は20%にとどまり、著明な予後改善には至らなかった。その後、paclitaxel と carboplatin の併用療法が上皮性卵巣癌に対する初回化学療法の標準レジメンとして用いられるようになったが、進行卵巣癌 (III, IV期) の5年生存率は約30%で依然として不良である⁶⁾。

その一方で、癌化に伴って生ずる多数の遺伝子異常が見つかり、種々の癌における多段階での発癌機構が明らかになりつつある。しかしながら、個々の癌の性質 (転移能や薬剤・放射線感受性など) が異なるように、個々の癌細胞に生じている遺伝子変化は画一的ではない。従来は、主に病理形態学的な特徴によってそれぞれの癌の分類がなされていた。しかしながら、遺伝子変化を指標とした癌の広がり、癌細胞の悪性度、癌の薬剤や放射線に対する感受性の診断など“癌の個性”にもとづく分類はなされていなかった。

最近では、上皮性卵巣癌においても様々な molecule と腫瘍の増殖・進展・転移などとの関連に関する検討がなされてきている⁷⁻¹³⁾。本稿では、筆者が行ってきた endostatin¹⁰⁾ および metastin/G-protein-coupled receptor signaling system¹³⁾ の分子生物学的解析結果をもとにして、上皮性卵巣癌の病態解明、さらに新たな治療法開発への展望について解説する。

I. endostatin

endostatin はマウス血管内皮腫瘍細胞培養上清から見出された血管新生阻害因子で、XVIII型コラーゲンのC末端から由来する20kDaのタンパクである (Fig. 1)¹⁴⁾。endostatin はヒト血清中および組

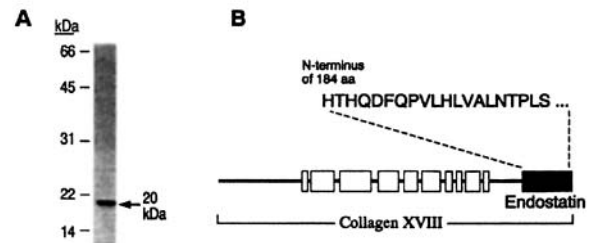


Fig.1. Purification of an inhibitor of endothelial proliferation (endostatin) from EOMA-conditioned media. A: SDS-PAGE, B: Schematic location of endostatin in relation to collagen XVIII (quoted from reference 14).

織中でも同定されていて、血管新生抑制作用も確認されている^{15, 16)}。そこで、上皮性卵巣癌および正常卵巣における endostatin mRNA 発現について β_2 -microglobulin を内在性コントロールとする RT-PCR を行った (Fig. 2)¹⁰⁾。

endostatin mRNA は正常卵巣に比較して上皮性



Fig.2. Representative endostatin gene expression by RT-PCR (Lanes 1 and 2; normal ovary, Lanes 3 and 4; ovarian cancer) (quoted from reference 10).

卵巣癌での発現が有意に高値であった。endostatin mRNA 発現と臨床病理学的因子との関連では、臨床進行期および初回手術時の残存腫瘍の有無との間にそれぞれ有意な相関が認められたが、診断時の年齢、組織学的分類、組織学的分化度との間には有意差を認めなかった (Table 1)。また、予後追跡期間は2-120カ月 (median; 24カ月) で、累積生存率は endostatin mRNA 発現の高い群が低い群に比較して univariate Cox regression analysis では有意に低かった (Table 2, Fig. 3)。さらに univariate Cox regression analysis では臨床進行期、初回手術時の残存腫瘍の有無が有意に予後に影響した (Table 2)。endostatin mRNA 発現、臨床進行期、初回手術時

Table 1 Clinicopathological features and endostatin gene expression (quoted from reference 10)

Clinicopathological features	<i>Endostatin</i> gene expression median (range)	<i>P</i> value
Age at the time of diagnosis		0.984
≤50 (n = 26)	0.13 (0.02-0.83)	
>50 (n = 38)	0.14 (0.03-1.11)	
FIGO stage		0.009
I—II (n = 28)	0.10 (0.02-0.60)	
III—V (n = 36)	0.17 (0.04-1.11)	
Residual disease		0.005
≤ 2 cm (n = 42)	0.10 (0.02-1.04)	
> 2 cm (n = 22)	0.22 (0.04-1.11)	
Histological subtype		0.879
serous (n = 27)	0.16 (0.03-1.04)	
mucinous (n = 18)	0.10 (0.02-1.11)	
endometrioid (n = 13)	0.14 (0.04-0.83)	
clear cell (n = 4)	0.06 (0.03-0.60)	
Histological grade		0.335
low malignant potential (n = 7)	0.10 (0.03-0.22)	
well differentiated (n = 13)	0.16 (0.05-0.60)	
moderately differentiated (n = 24)	0.14 (0.04-0.83)	
poorly differentiated (n = 20)	0.16 (0.02-1.11)	

Table 2 The results of univariate Cox regression analysis (quoted from reference 10)

Valuables	Hazard ratio	95% confidence interval	<i>P</i> value
Age at the time of diagnosis			
≤50 (n = 26)	referent		
>50 (n = 38)	1.70	0.55-6.28	0.366
FIGO stage			
I—II (n = 28)	referent		
III—IV (n = 36)	12.53	2.51-227.34	0.0006
Residual disease			
≤ 2 cm (n = 42)	referent		
> 2 cm (n = 22)	6.45	2.06-24.14	0.001
Histological subtype			
serous (n = 27)	referent		
others (n = 37)	1.30	0.46-3.94	0.621
Histological grade			
others (n = 44)	referent		
poorly (n = 20)	2.56	0.87-7.54	0.086
<i>Endostatin</i> gene expression			
< 0.14 (n = 32)	referent		
≥ 0.14 (n = 32)	3.03	1.03-10.95	0.044

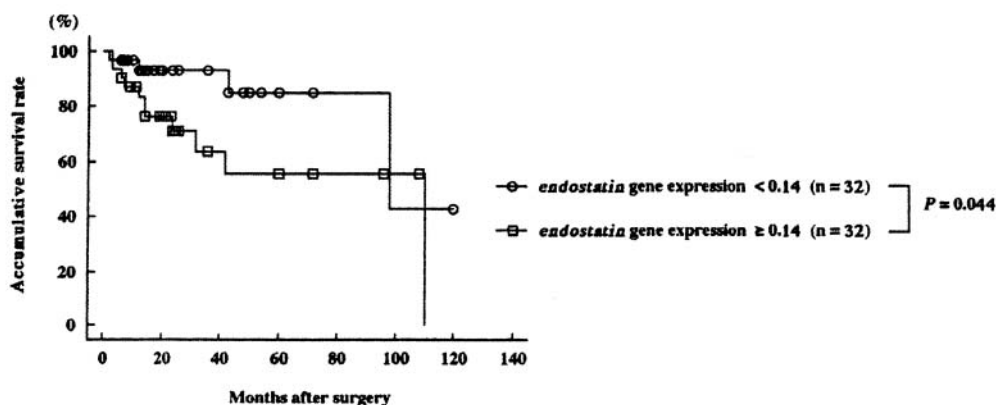


Fig.3.Comparison of survival between groups with high endostatin gene expression(equal to or greater than the median)and groups with low endostatin gene expression(less than the median)ac-
cording to univariate Cox regression analysis(quoted from reference 10).

の残存腫瘍を因子とした multivariate Cox regression analysis では、臨床進行情のみが独立した予後

因子であった (Table 3)。また、上皮性卵巢癌患者血清中の endostatin レベルを上皮性卵巢癌患者、

Table 3 The results of multivariate Cox regression analysis
(quoted from reference 10)

Valuables	Hazard ratio	95%confidence interval	P value
FIGO stage			
I - II (n = 26)	referent		
III - IV (n = 38)	6. 81	1. 10-132. 53	0. 038
Residual disease			
≤ 2 cm (n = 42)	referent		
> 2 cm (n = 22)	2. 99	0. 89-12. 16	0. 076
Endostatin gene expression			
< 0. 14 (n = 32)	referent		
≥ 0. 14 (n = 32)	1. 28	0. 41-4. 90	0. 683

control 群で測定し、血清 endostatin 値 27. 7ng/ml(> 2 SD above the control mean) を cut off 値としたところ、血清 endostatin 値は他の臨床病理学的因子と比較して、独立した予後因子であることが判明した¹⁷⁾。

一般的に癌治療の基本は、もし術前に全身的検索で転移が確認されてない場合には、たとえ腫瘍が局所的に進行していても外科的切除である。しかしながら、完全切除したかに思われた場合にも術後、遠隔転移として再発する症例に遭遇することは稀ではない¹⁸⁾。動物実験においては大きな原発巣の存在が小さな転移巣の増殖・進展を抑制するようなモデルはすでに確立されている¹⁹⁾。このような現象について、O'Reilly et al.²⁰⁾ は原発巣は遠隔転移巣の血管新生を抑制する物質を分泌することにより、その増殖・進展を抑えているのではないかと述べてい

て、その一つが endostatin であるとしている。上皮性卵巢癌では原発巣における endostatin mRNA の高発現、血清 endostatin の高値が予後と逆相関すると判明した^{10, 17)}。上皮性卵巢癌は他の癌腫に比べて比較的抗癌剤が効きやすいことから、初回の標準的治療は可及的腫瘍切除術と術後化学療法である。原発巣切除により原発巣から分泌されていた転移巣増殖・進展抑制物質、たとえば endostatin が消失することにより、微小に存在していた転移巣あるいは残存腫瘍に対する抑制が解かれ、癌が再発する可能性が十分に考えられる。したがって、原発巣での endostatin mRNA 発現が高い、あるいは血清 endostatin 値が高値を示す上皮性卵巢癌に対しては、可及的腫瘍切除術と paclitaxel と carboplatin による寛解導入化学療法に加えて、endostatin を用いた補助化学療法を検討する必要があると思われる。実際、ラ

ット乳癌において endostatin 投与が抗癌性を発揮したと報告されている²¹⁾。

II. endostatin と G-protein-coupled receptor

転移抑制遺伝子である Kiss - 1 遺伝子の中に coding されている54個のアミノ酸からなる peptide, metastin (Fig. 4)²²⁾ は, G-protein-coupled receptor (AXOR12) の内因性 ligand であることが

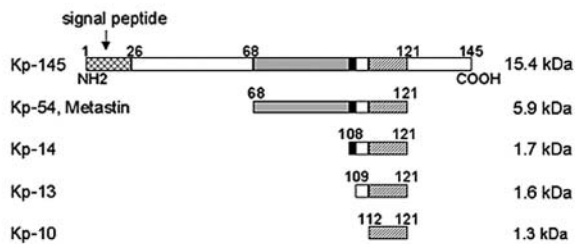


Fig.4.Kiss-1 sequence and cleavage products resulting in various kisspeptins (quoted from reference 22).

最近明らかとなってきた²³⁾。In vitro での検討では metastin, AXOR12の高発現は癌細胞の細胞分裂, 遊走化, 浸潤および増殖を抑制し^{24, 25)}, in vivo での検討では metastin, AXOR12の高発現は癌の転移抑制と関連することが報告されてきている^{26, 27)}。最近, 甲状腺癌²⁸⁾, 食道癌²⁹⁾, 胃癌³⁰⁾ な, 膀胱癌³¹⁾ などにおいて metastin および AXOR12の mRNA 発現と転移, 予後との関連について検討した研究が行われていて, metastin および AXOR12の高発現と better prognosis の関連が指摘されている。そこで, 上皮性卵巣癌における metastin および AXOR12の産生部位, human GAPDH を内在性コントロールとする real-time quantitative RT-PCR を用いた mRNA 発現を検討し, 転移, 予後などとの関連について検討した¹³⁾。

In situ hybridization により metastin, AXOR12は癌細胞で産生されていることが判明した (Fig. 5)。metastin, AXOR12の mRNA 発現に関して, それぞれの median value を cutoff 値として低発現, 高発現に分けたところ, 両者の発現に一致が認められた

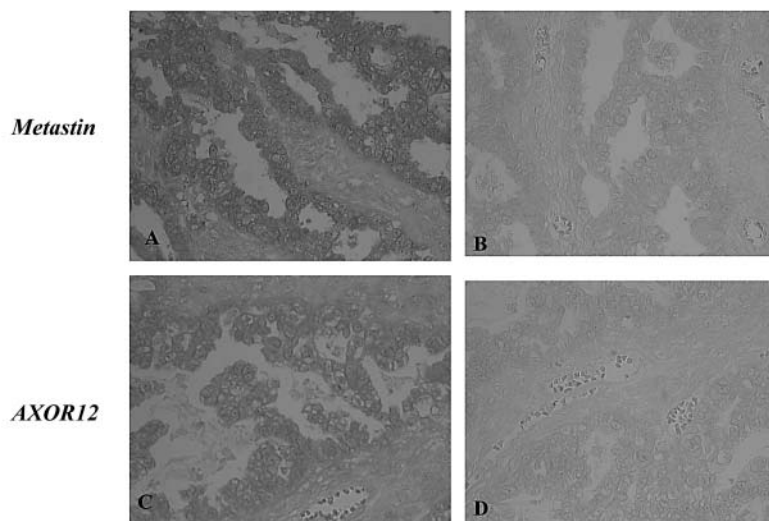


Fig.5.Localized analysis of metastin and a G-protein-coupled receptor(AXOR 12)in a section of clear cell carcinoma by in situ hybridization. Metastin(A,original x 400)and AXOR 12(C,original x 400) mRNA-expressing cells are found in the epithelial ovarian carcinoma cells,respectively. In metastin(B, original x 400)and AXOR 12(D,original x 400)sense-control hybridization,only background color with no distinct is observed,respectively(quoted from reference 13).

(kappa statistic ; 0.74)。両遺伝子発現と臨床病理学的因子の関連は Table 4 に示す通りで, 両者ともに初回手術時の残存腫瘍の有無と有意に相関した。一方, 予後追跡期間は 4 - 196カ月 (median ; 36.5カ月) で, univariate Cox regression analysis では累積生存率は AXOR12 mRNA 発現の高い群が低

い群に比較して有意に高かった (Table5, Fig. 6a)。さらに metastin, AXOR12 mRNA 発現がともに高い場合に予後良好であることも判明した (Table5, Fig. 6b, c)。しかしながら, multivariate Cox regression analysis では metastin, AXOR12mRNA 発現は独立した予後因子とは成り得なかった (Table 6)。

以上より, 上皮性卵巣癌において, metastin/AXOR12 signaling system は invasive phenotype の抑制に関与している可能性が示唆された。metastin はヒト胎盤で大量に産生され, 妊婦血清中の濃度は非妊娠時に比較して極端に高く, 胎盤において重要な生理機能, つまり胎盤 syncytiotrophoblast の母体への浸潤・転移抑制機能を担っていると考えられている³²⁾。つまり, 胎盤では metastin/AXOR12 signaling system が機能しているため, syncytiotrophoblast は子宮筋層内に局所的には浸潤するが, 癌細胞とは異なり決して遠隔転移をすることはないと推察される。今後, metastin/AXOR12 signaling system の詳細な役割が解明されれば, 癌転移抑制をターゲットとした新たな上皮性卵巣癌治療への応用が期待される。

III. 今後の展望

上皮性卵巣癌における endostatin 発現の予後への関与とその意義, さらに metastin/AXOR12 signaling system の増殖・進展・転移への役割の一部が明らかとなった。いずれにしても, 今後, 更なる検討を行い, endostatin 及び metastin/AXOR12 signaling system を標的とした上皮性卵巣癌に対する新たな分子標的治療の確立が必要であると思われる。

Table 4 Clinicopathological features and each gene expression (quoted from reference 13)

Clinicopathological features	metastin gene expression median (range)	<i>P</i> value	AXOR12 gene expression median (range)	<i>P</i> value
Age at the time of diagnosis		0.0058		0.1069
< 56 (n = 36)	0.119 (0.001-5.689)		5.683 (0.054-32.309)	
≥ 56 (n = 40)	0.021 (0.001-13.566)		3.205 (0.011-36.116)	
FIGO stage		0.0539		0.1279
I - II (n = 37)	0.071 (0.001-13.566)		4.529 (0.133-33.588)	
III - IV (n = 39)	0.021 (0.001-5.689)		3.056 (0.011-36.116)	
Residual disease		0.0084		0.0148
negative (n = 43)	0.097 (0.001-13.566)		4.853 (0.133-36.116)	
positive (n = 33)	0.010 (0.001-5.689)		2.560 (0.011-25.007)	
Histological subtype		0.0832		0.071
serous (n = 39)	0.014 (0.001-3.424)		1.651 (0.033-36.116)	
mucinous (n = 18)	0.160 (0.001-5.689)		5.585 (0.011-23.375)	
endometrioid (n = 10)	0.073 (0.001-3.256)		10.341 (0.054-33.588)	
clear cell (n = 8)	0.139 (0.003-13.566)		11.413 (0.133-23.869)	
Histological grade		0.2289		0.1575
well differentiated (n = 46)	0.054 (0.001-5.689)		4.258 (0.011-33.588)	
moderately differentiated (n = 14)	0.009 (0.001-1.963)		3.414 (0.033-36.116)	
poorly differentiated (n = 7)	0.003 (0.001-0.049)		1.856 (0.054-4.441)	
unclassified (n = 9)	0.133 (0.003-13.566)		6.838 (0.133-23.869)	

Table 5 The results of univariate Cox regression analysis
(quoted from reference 13)

Valuables	Hazard ratio	95%confidence interval	P value
Age at the time of diagnosis			
value	1.02	0.98 - 1.06	0.244
FIGO stage			
I - II (n = 37)	referent		
III - IV (n = 39)	11.50	2.64 - 50.01	0.001
Residual disease			
negative (n = 43)	referent		
positive (n = 33)	14.34	3.31 - 62.14	0.0004
Histological subtype			
others (n = 37)	referent		
serous (n = 39)	1.10	0.45 - 2.69	0.838
Histological grade			
others (n = 69)	referent		
poorly (n = 7)	5.29	2.07 - 13.49	0.0005
<i>metastin</i> gene expression ratio			
high (n = 38)	referent		
low (n = 38)	2.32	0.89 - 6.05	0.084
<i>AXOR12</i> gene expression ratio			
high (n = 38)	referent		
low (n = 38)	3.06	1.11 - 8.43	0.030
combination of <i>metastin</i> and <i>AXOR12</i> gene expression level			
others (n = 43)	referent		
both low (n = 33)	2.52	1.004 - 6.33	0.049
combination of <i>metastin</i> and <i>AXOR12</i> gene expression level			
both high (n = 33)	referent		
others (n = 43)	3.00	1.004 - 8.99	0.049

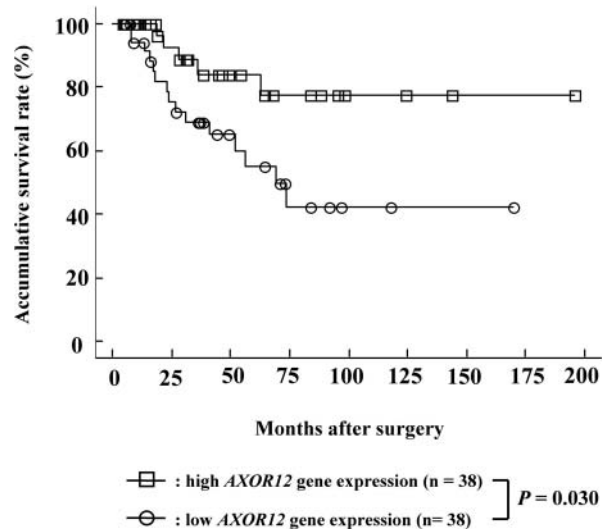
Fig.6 a. Comparison of survivals between groups with a high G-protein-coupled receptor(*AXOR12*) gene expression and low *AXOR12* gene expression according to univariate Cox regression analysis (quoted from reference 13).

Table 6 The results of multivariate Cox regression analysis
(quoted from reference 13)

Valuables	Hazard ratio	95%confidence interval	P value
FIGO stage			
I - II (n = 37)	referent		
III - IV (n = 39)	12.08	2.39 - 61.16	0.003
Histological grade			
others (n = 69)	referent		
poorly (n = 7)	3.08	1.13 - 8.41	0.028
AXOR12 gene expression ratio			
high (n = 38)	referent		
low (n = 38)	0.35	0.03 - 4.92	0.439
combination of metastin and AXOR12 gene expression ratio			
others (n = 43)	referent		
both low (n = 33)	1.44	0.27 - 7.64	0.668
combination of metastin and AXOR12 gene expression ratio			
both high (n = 33)	referent		
others (n = 43)	5.26	0.50 - 55.21	0.167

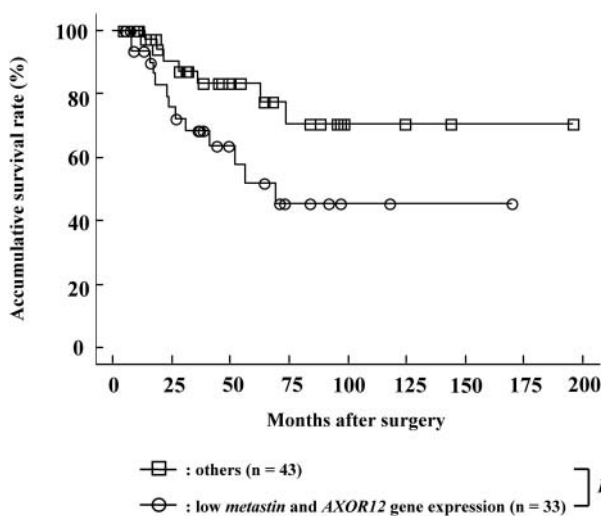


Fig.6 b. Comparison of survivals between groups with both low metastin and a G-protein-coupled receptor(*AXOR 12*)gene expression,and others according to univariate Cox regression analysis(quoted from reference 13).

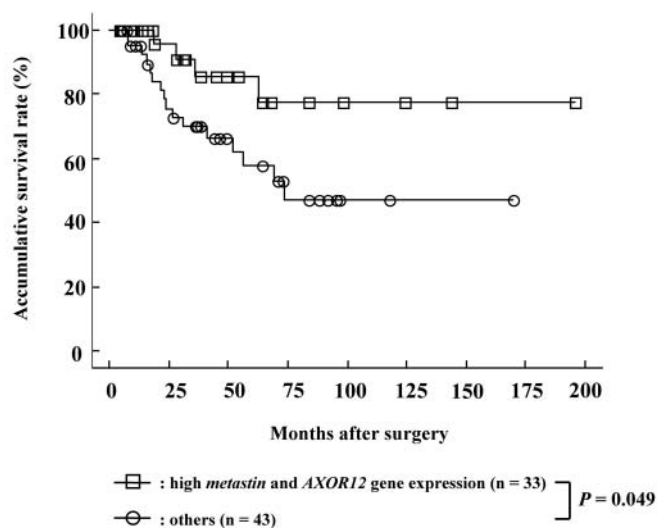


Fig.6 c. Comparison of survivals between groups with both high metastin and a G-protein-coupled receptor(*AXOR 12*)gene expression,and others according to univariate Cox regression analysis(quoted from reference 13).

おわりに

上皮性卵巣癌病態解明のために行われている分子生物学的解析の一部について解説した。個々の症例で生じている様々な遺伝子変化が明らかとなれば，“癌の個性”にもとづく治療法が可能となり，予後向上につながると期待される。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会，日本病理学会編（1991）卵巣腫瘍取扱い規約第1部組織分類ならびにカラーアトラス，金原出版，東京。
- 2) 宮地 徹，森脇昭介，桜井幹己（1998）産婦人科病理学診断図譜第3版，杏林書院，東京。
- 3) Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ (2007) Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 57: 43-66.
- 4) 黒岩哲生（2003）婦人科がんの疫学特性．日産婦誌 55: 943-951.
- 5) Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al. (2001) Carcinoma of the Ovary. *J Epidemiol Biostat* 6: 107-138.
- 6) Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C, et al. (2000) Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18: 3084-3092.
- 7) Hata K, Kamikawa S, Arao S, Tashiro H, Katabuchi H, Okamura H, et al. (1999) Expression of the thymidine phosphorylase gene in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 79: 1848-1854.
- 8) Hata K, Takebayashi Y, Akiba S, Fujiwaki R, Iida K, Nakayama K, et al. (2000) Expression of the adrenomedullin gene in epithelial ovarian cancer. *Mol Hum Reprod* 6: 867-872.
- 9) Fujiwaki R, Hata K, Nakayama K, Fukumoto M, Miyazaki K (2000) Gene expression for dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase influences outcome in epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 18: 3946-3951.
- 10) Hata K, Fujiwaki R, Nakayama K, Miyazaki K (2001) Expression of the endostatin gene in epithelial ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 7: 2405-2409.
- 11) Fujiwaki R, Hata K, Kanasaki H, Moriyama M, Iwanari O, Katabuchi H, et al. (2002) Thymidine kinase in epithelial ovarian cancer: relationship with the other pyrimidine pathway enzymes. *Int J Cancer* 99: 328-335.
- 12) Hata K, Nakayama K, Fujiwaki R, Katabuchi H, Okamura H, Miyazaki K (2004) Expression of the angiopoietin-1, angiopoietin-2, Tie2, and vascular endothelial growth factor gene in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 93: 215-222.
- 13) Hata K, Dhar DK, Watanabe Y, Nakai H, Hoshiai H (2007) Expression of metastin and a G-protein-coupled receptor (AXOR12) in epithelial ovarian cancer. *Eur J Cancer* 43: 1452-1459.
- 14) O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, Fukai N, Vasios G, Lane W, et al. (1997) Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 88: 277-285.
- 15) Standker L, Schrader M, Kanse SM, Jurgens M, Forssmann WG, Preissner KT (1997) Isolation and characterization of the circulating form of human endostatin. *FEBS Lett* 420: 129-133.
- 16) Taddei L, Chiarugi P, Brogelli L, Cirri P, Magnelli L, Raugei G, et al. (1999) Inhibitory effect of full-length human endostatin on in vitro angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 263: 340-345.
- 17) Hata K, Dhar DK, Kanasaki H, Nakayama K, Fujiwaki R, Katabuchi H, et al. (2003) Serum endostatin levels in patients with epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res* 23: 1907-1912.
- 18) Sugarbaker EV, Thornthwaite J, Ketcham AS (1997) Inhibitory effect of a primary tumor on metastasis, "Cancer Research and Therapy" (ed. By Day SB, Myers PL, Stansly P, Garattini S, Lewis MG), Raven Press, New York, p227-240.
- 19) Prehn RT (1991) The inhibition of tumor growth by tumor mass. *Cancer Res* 51: 2-4.
- 20) O'Reilly M, Rosenthal R, Sage EH, Smith S,

- Holmgren L, Moses M, et al. (1993) The suppression of tumor metastases by a primary tumor. *Surg Forum* 44: 474 – 478.
- 21) Perletti G, Concarì P, Giardini R, Marras E, Piccinini F, Folkman J, et al. (2000) Antitumor activity of endostatin against carcinogen-induced rat primary mammary tumors. *Cancer Res* 60: 1793 – 1796.
 - 22) Bilban M, Ghaffari-Tabrizi N, Hintermann E, Bauer S, Molzer S, Zoratti C, et al. (2004) Kisspeptin - 10, a KiSS - 1 /metastin - derived decapeptide, is a physiological invasion inhibitor of primary humantrophoblasts. *J Cell Sci* 117: 1319 – 1328.
 - 23) Ohtaki T, Shintani Y, Honda S, Matsumoto H, Hori A, Kanehashi K, et al. (2001) Metastasis suppressor gene KiSS - 1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 411: 613 – 617.
 - 24) Harms JF, Welch DR, Miele ME (2003) KISS 1 metastasis suppression and emergent pathways. *Clin Exp Metastasis* 20: 11 – 18.
 - 25) Masui T, Doi R, Mori T, Toyada E, Koizumi M, Kami K, et al. (2004) Metastin and its variant forms suppress migration of pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 315: 85 – 92.
 - 26) Dun SL, Brailoiu GC, Parsons A, Yang J, Zeng Q, Chen X, et al. (2003) *Neurosci Lett* 335: 197 – 201.
 - 27) Brailoiu GC, Dun SL, Ohsawa M, Yin D, Yang J, Chang JK, et al. (2005) Kiss - 1 expression and metastin-like immunoreactivity in the rat brain. *J Comp Neurol* 481: 314 – 329.
 - 28) Ringel MD, Hardy E, Bernet VJ, Burch HB, Schuppert F, Burman KD, et al. (2002) Metastin receptor is overexpressed in papillary thyroid cancer and activates MAP kinase in thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2399 – 2402.
 - 29) Ikeguchi M, Yamaguchi K, Kaibara N (2004) Clinical significance of the loss of Kiss - 1 and orphan G-protein-coupled receptor (hOT 7 T175) gene expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 1379 – 1383.
 - 30) Dhar DK, Naora H, Kubota H, Maruyama R, Yoshimura H, Tonomoto Y, et al. (2004) Downregulation of Kiss - 1 expression is responsible for tumor invasion and worse prognosis in gastric carcinoma. *Int J Cancer* 111: 868 – 872.
 - 31) Sanchez-Carbayo M, Capodiceci P, Cordon-Cardo C (2003) Tumor suppressor role of KiSS - 1 in bladder cancer: loss of KiSS - 1 expression is associated with bladder cancer progression and clinical outcome. *Am J Pathol* 162: 609 – 617.
 - 32) Horikoshi Y, Matsumoto H, Takatsu Y, Ohtaki T, Kitada C, Usuki S, et al. (2003) Dramatic elevation of plasma metastin concentrations in human pregnancy: metastin as a novel placenta-derived hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 914 – 919.

Abstract

For many years, the combination of cyclophosphamide-cisplatin was used as the standard of care for the treatment of ovarian cancer; then, however, a large randomized study proved that a combination of paclitaxel with carboplatin resulted in a better response rate and an improvement in progression-free interval and survival. However, the overall 5-year survival rate for patients with International Federation of Obstetricians and Gynecologists (FIGO) stages IIb to IV treated by this new chemotherapeutic regimen was about 30%. The early stages of malignant growth in the ovary do not usually produce symptoms, and late diagnosis are probably the main reasons for the poor prognosis. An improved understanding of the mechanisms regulating the growth of ovarian cancer cells may eventually lead to techniques which facilitate early diagnosis, establishment of prognosis or determination of response to therapy.

The expression pattern of endostatin, metastin, and a G-protein-coupled receptor gene in epithelial ovarian cancer are reported herein. A new insight to understand the biology of epithelial ovarian cancer might lead to the development of a new therapeutic strategy for epithelial ovarian cancer.

受付日 2007年9月21日

受理日 2008年1月21日