
原 著

TP53 変異と進行漿液性卵巣癌の予後との関連

吉 原 弘 祐

新潟大学大学院医歯学総合研究科

分子細胞医学専攻遺伝子制御講座生殖器官制御分野

(主任：田中憲一教授)

The Relationship between TP53 Mutations and Prognosis in Advanced-stage Serous Ovarian Cancers

Kosuke YOSHIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology

Niigata University Graduate school of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Kenichi TANAKA)

要 旨

癌抑制遺伝子 TP53 は、ヒト悪性腫瘍において最も変異頻度の高い遺伝子のひとつであり、TP53 変異により p53 の機能が失活すると、下流遺伝子の転写活性化が障害され、腫瘍形成や癌進行の原因になると考えられている。上皮性卵巣癌において TP53 は約 47 % で変異を認め、腫瘍の進行 (stage)、悪性度、化学療法抵抗性、予後との関連が報告されている。また上皮性卵巣癌のうち、50 % 以上を占める漿液性卵巣癌は、他の組織型に比べ非常に急速に進行し、その多くが stage III/IV と進行して発見されるため、予後の不良な疾患である。5 年生存率では、stage I 症例で 90 % 以上であるのに対し、stage III/IV 症例で 30 % 程度であり、その予後の改善が求められている。

今回、我々は進行漿液性卵巣癌における TP53 変異と予後との関連性について検討した。

まず、漿液性卵巣癌 38 症例 (国際進行期分類 I 期：8 症例、III/IV 期：30 症例) について、Direct Sequence 法を用い、16 症例 (42.1 %) で TP53 変異を同定した。進行期別の TP53 変異の頻度は stage I で 2 症例 (25.0 %)、stage III/IV で 14 症例 (46.7 %) と進行漿液性卵巣癌症例で多い傾向にあった。TP53 変異の頻度、種類、部位に関しては、TP53 変異の国際データベースによる報告と同様の結果であった。次に、進行漿液性卵巣癌 30 症例を TP53 変異群 (14 症例)

Reprint requests to: Kosuke YOSHIHARA
Department of Obstetrics and Gynecology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences
1-757 Asahimachi-dori Chuo-ku,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻
遺伝子制御講座生殖器官制御分野 吉原弘祐

とTP53正常群（16症例）の2群に分け、臨床病理学的因子について比較検討した。発症年齢、進行期、治療前CA125値、腹水細胞診、手術完遂度、悪性度に2群間で有意な差を認めなかったが、TP53変異群はTP53正常群に比し予後不良であった（ログランク検定：無増悪生存期間 $p = 0.045$ ）。

そこでTP53変異に伴う遺伝子発現変動が進行卵巣癌の予後にどのように関与するのか検討するため、進行漿液性卵巣癌30症例についてマイクロアレイ解析を行った。対象として正常腹膜組織10症例を用いた。

まず、卵巣癌組織と正常腹膜組織の遺伝子発現プロファイルと比較し、卵巣癌に特異的な発現パターンを呈する5708遺伝子を抽出した。次にTP53変異群とTP53正常群と比較し、5708遺伝子から、TP53変異に関連する301遺伝子（TP53正常群に比し、TP53変異群で2倍以上発現が上昇している132遺伝子、TP53変異群で1/2倍以下に発現が低下している169遺伝子）を抽出した。TP53変異関連遺伝子群について、その生物学的意味付けのためにGene Ontology解析を行った。その結果、multicellular organismal development, multicellular organismal processの2つのカテゴリーが統計学的有意に頻度の高い生物学的プロセスとして特定された（ $q < 0.05$ ）。また、301遺伝子についてパスウェイ解析を行い、IL6を中心とした分子間ネットワークを同定した。301遺伝子の個々の遺伝子発現と予後との関連についてコックス比例ハザード解析を行い、無病増悪生存期間と有意な関連を示す62遺伝子を抽出した。62遺伝子についてパスウェイ解析を行った結果、IGF1を中心とした分子間ネットワークが抽出された。

以上の結果より、進行漿液性卵巣癌においてTP53変異は予後不良因子であり、TP53変異に伴うIL6～IGF1シグナル経路が進行漿液性卵巣癌患者の予後に関連している可能性が示唆された。今後TP53～IGF1シグナル系の遺伝子制御が進行漿液性卵巣癌の治療戦略の標的となる可能性があり、更なる解明が必要であろう。

キーワード：漿液性卵巣癌、遺伝子変異、TP53、マイクロアレイ解析

緒 言

癌抑制遺伝子TP53がコードするp53蛋白は、“ゲノムの番人”と称されるほど、細胞内で重要な機能を果たしている¹⁾。p53は主に蛋白分解系であるユビキチン-プロテオソーム系によって恒常的に分解されており、正常細胞内では非常に低い発現量に制御されている²⁾。DNA損傷、癌遺伝子ストレスなどにより、p53にリン酸化などの翻訳後修飾が起こり、p53に特異的なユビキチン化酵素MDM2との結合が抑制されることで、核内に蓄積し活性化する。活性化されたp53は様々な標的遺伝子の転写を誘導し、細胞周期制御、DNA修復、アポトーシス誘導などにより、癌抑制因子として機能する。そのため、TP53変異によりp53の機能が失活すると、標的遺伝子の転写活性化が障害され、腫瘍形成や癌進行の原因になると考えられている。TP53は、ヒト悪性腫瘍において最も

変異頻度の高い遺伝子のひとつであり、ヒト悪性腫瘍の約50%に変異を認める。上皮性卵巣癌においてもTP53は約47%で変異を認め³⁾、TP53変異は腫瘍の進行（stage）、悪性度、化学療法抵抗性、予後との関連が報告されている⁴⁾。

また上皮性卵巣癌のうち、50%以上を占める漿液性卵巣癌は、他の組織型に比べ非常に急速に進行し、その多くがstage III/IVと進行して発見されるため、予後の不良な疾患である⁵⁾。5年生存率では、stage I症例で90%以上であるのに対し、stage III/IV症例で30%程度であり⁶⁾、その予後の改善が求められている。

マイクロアレイ技術の発達により、一度に数千～数万の遺伝子発現レベルを解析することが可能となり、多くの癌で予後と関連する遺伝子プロファイルの同定に利用されてきている。卵巣癌においても手術完遂度、化学療法の反応性、生存期間と関連した遺伝子発現プロファイルが報告されて

いるが、卵巣癌の *TP53* 変異に焦点をおいたマイクロアレイ解析は限られている⁷⁾。

今回我々は、進行漿液性卵巣癌における *TP53* 変異を Direct Sequence 法により同定し、*TP53* 変異と予後との関連について検討した。さらにマイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現解析により、*TP53* 変異に伴う遺伝子発現変化と予後との関連性について検討を行った。

材料と方法

組織サンプル

1997年から2006年の間に診断された漿液性卵巣癌38症例が本研究に採用された。本研究は新潟大学及び共同研究施設における倫理委員会において承認をうけ、検体採取にあたり、全例インフォームドコンセント後文章による同意を得た。進行期は International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) の臨床進行期分類に基づいて評価し⁸⁾、進行期症例は、手術前化学療法は受けておらず、かつ術後タキサン/プラチナ製剤併用術後化学療法を受けたものを採用した。手術完遂度は残存病変腫瘍径1cm以下を optimal とした。全症例病理学的に漿液性腺癌と診断され、初回手術時に凍結組織サンプルが採取された。組織サンプルはホルマリン固定パラフィン包埋し、ヘマトキシリン・エオジン染色で組織学的に評価され、また80%以上癌細胞を含有する凍結組織サンプルについてDNA及びRNA抽出を行った。正常腹膜組織は良性手術を受けた10症例より採取された。

TP53 変異解析

腫瘍DNAは80%以上癌細胞を含有する凍結腫瘍組織から抽出され、*TP53* 変異解析は、Amikuraらの報告と同様のプロトコル (Direct Sequence 法) により行われた⁹⁾。

マイクロアレイ実験

TRIzol (Invitrogen) を用いて total RNA 抽出を行い、RNA600 Nano LabChip (Agilent Technologies)

を利用して2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies) で品質管理を行った。Low RNA Input Fluorescent Linear Amplification Kit (Agilent Technologies) を用いて、total RNA 500ng を Cy3-ラベル化 cRNA に変換した。1.5 μ g のラベル化 cRNA を Human 1A (v2) オリゴマイクロアレイに 65 $^{\circ}$ C で 17 時間ハイブリダイズした。ハイブリダイズしたアレイを洗浄後、Agilent DNA Microarray Scanner (model G2565AA) でスキャンした。スポット毎のシグナル強度は Feature Extraction Software ver8.5 (Agilent Technologies) で測定された。

マイクロアレイ解析

データ解析には GeneSpringGX 10 (Agilent Technologies) を用い、解析前にバックグラウンド補正及び50パーセンタイルノーマライゼーションを行った。2群間の遺伝子発現パターンを比較する場合、2群間で2倍以上の発現変化のあるものを選択した後、Welch の t 検定を行った。多重補正には Benjamini & Hochberg 法 (FDR < 0.05) を利用した¹⁰⁾。

遺伝子発現プロファイルの生物学的機能を評価するために、Gene Ontology 解析及びパスウェイ解析を行った。Gene Ontology 解析には Gene Ontology Browser を使用し、得られた遺伝子リストの中でどのカテゴリーの遺伝子が統計学的に最も高頻度に含まれているかについて検討した。統計学的有意差検定には Fisher の直接確立法が用いられ、Benjamini & Hochberg 法で補正した。パスウェイ解析には Pathway Analysis Browser を使用し、データベース情報に基づいて遺伝子間の相互作用を評価した。

結 果

TP53 変異と臨床病理学的因子との関連性

まず漿液性卵巣癌38症例 (FIGO stage I: 8 症例, stage III/IV: 30 症例) について Direct Sequencing を行い、16 症例 (42.1%) に *TP53* 変異を認めた。進行期別にみても、stage I で 2 症例 (25.0%) であるのに対し、stage III/IV では

表 1 漿液性卵巣癌における TP53 変異

No.	TP53 mutation	exon	mutation type	IARC database	FIGO stage
1	R196X	6	nonsense	+	I
2	526del1	5	frameshift	+	I
3	V274A	8	missense	+	III
4	P151S	5	missense	+	III
5	Q52X	4	frameshift	+	III
6	I195T	6	missense	+	IV
7	H193R	6	missense	+	III
8	R248W	7	missense	+	III
9	S362N	10	missense	+	III
10	D281G	8	missense	+	III
11	Q331X	9	frameshift	+	III
12	R248Q	7	missense	+	III
13	R175H	5	missense	+	IV
14	D49H, R175H	4, 5	missense	+	III
15	362-372del11	4	nonsense	-	III
16	I195N	6	missense	+	III

14 症例 (46.7 %) と進行するにつれて TP53 変異の頻度が高くなる傾向にあった。他の癌抑制遺伝子では短縮型変異 (truncating mutation) が多く見られるが、TP53 変異の多くはミスセンス変異 (missense mutation) であることが知られている。今回のデータも TP53 変異の 68.8 % がミスセンス変異であった。TP53 変異の頻度、種類、部位に関しても TP53 変異の国際データベースである International Agency for Research on Cancer (IARC) TP53 mutation database による報告³⁾と同様の結果であった (表 1)。

次に進行漿液性卵巣癌 30 症例を TP53 変異群 (14 症例) と TP53 正常群 (16 症例) の 2 群に分け、臨床病理学的背景について比較検討した (表 2)。発症年齢、進行期、治療前 CA125 値、腹水細胞診、手術完遂度、悪性度において 2 群間で有意な差を認めなかった。しかし、TP53 変異群は、TP53 正常群に比し、有意に無増悪生存期間が短く、予後不良であった (図 1。ログランク検定 $p = 0.045$, 無増悪生存期間中央値: TP53 変異群 17.5

ヶ月, TP53 正常群 33 ヶ月)。

TP53 変異に伴う遺伝子発現変動

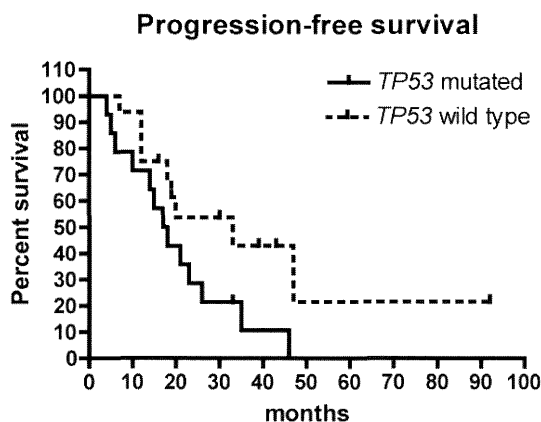
Agilent Human 1A (v2) オリゴマイクロアレイを用い、漿液性卵巣癌 30 症例及び正常腹膜組織 10 症例について遺伝子発現データを取得した。最初に卵巣癌組織と正常腹膜組織との間で有意に発現差を認める 5708 遺伝子を抽出した。この卵巣癌に特異的な発現を示す 5708 遺伝子の中から、TP53 変異に関連する 307 遺伝子 (TP53 正常群に比し、TP53 変異群で 2 倍以上発現が上昇している 132 遺伝子, TP53 変異群で 1/2 倍以下に発現が低下している 169 遺伝子) を抽出した。

この 301 遺伝子について生物学的特徴付けを行うため、まず Gene Ontology 解析を行い、multi-cellular organismal development (GO0007275), multicellular organismal process (GO0032501, GO0050874) の 2 つのカテゴリーが統計学的有意に頻度の高い生物学的プロセスとして特定された (表 3)。次に 301 遺伝子についてパスウェイ解析

表2 TP53変異群とTP53正常群の臨床病理学的因子の比較

	TP53 mutated	TP53 wild type	p-value
No. of samples	14	16	
Age (years)	59.5 ± 11.3	60.4 ± 11.4	0.84*
Stage			
Stage III	12	14	1.00†
Stage IV	2	2	
CA125 (IU)	1091 ± 759	2490 ± 3003	0.10*
Cancer cell in abdominal fluid			
positive	11	15	0.31†
negative	3	1	
Surgery			
Optimal	8	8	0.73†
Sub-optimal	6	8	
Grade			
Grade1	4	4	0.92‡
Grade2	6	8	
Grade3	4	4	

unpaired t-test*, Fisher's exact test†, Chi-square test‡



ログランク検定: p = 0.045

図1 生存分析プロット

を行ったところ、*IL6*を中心とした分子間ネットワークが形成された(図2)。

さらに301遺伝子の個々の遺伝子発現データと無増悪生存期間との関連についてコックス比例ハ

ザード単変量解析を行い、統計学的に予後と有意な関連を示す62遺伝子が抽出された(表4)。この62遺伝子についてパスウェイ解析を行った結果、*IGF1*を中心とした分子間ネットワークが同定された(図3)。

考 察

TP53は癌の病因、診断、予後、そして治療の面で最も重要な遺伝子のひとつであり、これまでに数多くの研究が報告されている。上皮性卵巣癌においてもTP53変異が予後不良因子として報告されており、その要因の一つとしてTP53変異と化学療法抵抗性との関連が考えられてきた¹¹⁾¹²⁾。しかし、最近上皮性卵巣癌のうち、漿液性以外の組織型でTP53変異と化学療法抵抗性の関連性が強いとする報告¹³⁾や、上皮性卵巣癌のTP53変異と化学療法抵抗性との間には関連性はないという報告¹⁴⁾もあり、議論の余地がある。ゆえにTP53変異と予後との関連性について検討する必要があると考えられ、今回TP53変異の有無を教

表 3 Gene Ontology 解析

GO category	カテゴリー内の遺伝子数	(%)	p-value	q-value
multicellular organismal development (GO:0007275)	25	37.9	5.97E-07	0.026
multicellular organismal process (GO:0032501 GO:0050874)	25	37.9	6.04E-07	0.026

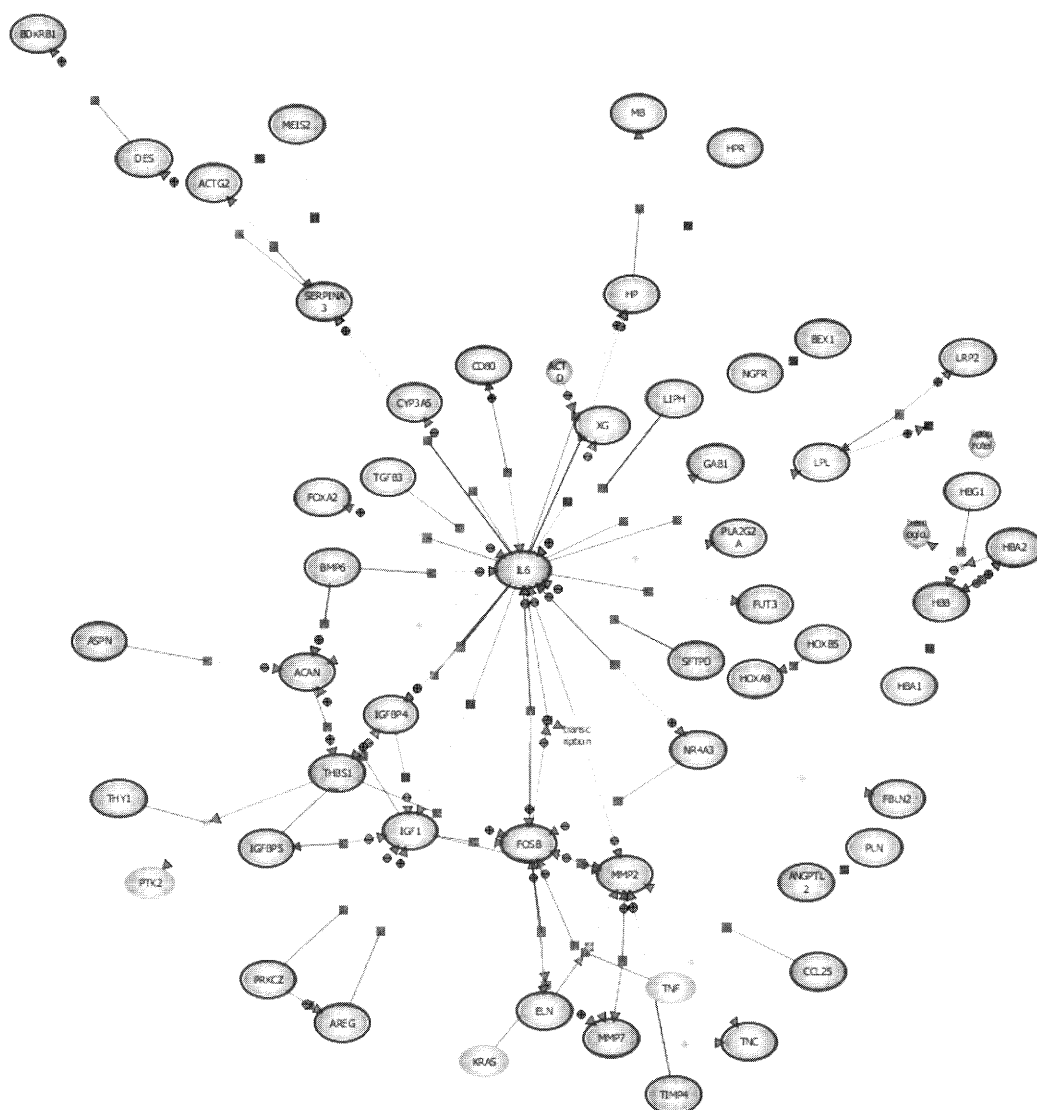


図 2 301 遺伝子による分子間ネットワーク

表4 コックス比例ハザード単変量解析による予後関連 62 遺伝子

Agilent Probe	Genbank ID	Gene Symbol	PFS p-value	Hazard Ratio
A_23_P129856	BY798288	HIC1	0.0035	1.4808
A_23_P67339	NM_020650	RCN3	0.0036	1.5761
A_23_P71502	AK026503	C8orf51	0.0052	0.6816
A_23_P161837	NM_130385	MRVI1	0.0061	1.4323
A_23_P149545	NM_003528	HIST2H2BE	0.0064	0.7400
A_23_P83818	NM_000093	COL5A1	0.0071	1.2791
A_23_P333038	NM_025145	C10orf79	0.0074	0.7750
A_23_P10571	NM_001897	CSPG4	0.0075	1.6450
A_23_P47756	NM_006288	THY1	0.0076	1.4155
A_23_P129397	AY360464	LOC146177	0.0080	0.7060
A_23_P88404	NM_003239	TGFB3	0.0083	1.4654
A_23_P87013	NM_001001522	TAGLN	0.0087	1.4457
A_23_P206212	NM_003246	THBS1	0.0090	1.3838
A_23_P71379	NM_005672	PSCA	0.0090	0.7878
A_23_P19142	NM_004137	KCNMB1	0.0094	1.5441
A_23_P218441	NM_002483	CEACAM6	0.0095	0.8169
A_23_P200741	NM_001937	DPT	0.0108	1.3863
A_23_P157865	NM_002160	TNC	0.0110	1.4199
A_23_P1682	NM_138788	TMEM45B	0.0111	0.7681
A_23_P145916	NM_001129	AEBP1	0.0115	1.3327
A_23_P253495	NM_000847	GSTA3	0.0123	0.7864
A_23_P129754	AK027069	AK027069	0.0140	0.6759
A_23_P38574	NM_001552	IGFBP4	0.0141	1.5472
A_23_P39955	NM_001615	ACTG2	0.0144	1.2767
A_23_P91334	NM_052970	HSPA12B	0.0145	1.5190
A_23_P13907	NM_000618	IGF1	0.0151	1.4311
A_23_P307310	NM_013227	ACAN	0.0156	1.4235
A_23_P432448	BC001809	MGC3771	0.0168	0.6970
A_23_P362736	NM_173565	LOC222967	0.0176	0.7287
A_23_P23664	NM_017734	PALMD	0.0187	0.6179
A_23_P51187	NM_002744	PRKCZ	0.0197	0.5560
A_23_P135417	NM_145740	GSTA1	0.0198	0.8252
A_23_P204194	NM_020297	ABCC9	0.0199	0.6866
A_23_P340928	NM_152607	C1orf177	0.0203	0.7468
A_23_P86540	NM_173081	ARMC3	0.0213	0.8315

師 (Supervised method) として進行漿液性卵巣癌の網羅的遺伝子発現解析を行った。上皮性卵巣癌の組織毎に遺伝子発現プロファイルが異なることが報告されており¹⁵⁾、腫瘍サンプルをより均

一にして研究するために、我々は進行漿液性卵巣癌に限定して解析を行った。

TP53 変異を教師とした遺伝子発現解析により、TP53 変異に関連した 301 遺伝子を抽出し、その

表4 コックス比例ハザード単変量解析による予後関連 62 遺伝子

ProbeName	Common name	GeneSymbol	PFS p-value	Hazard Ratio
A_23_P386398	BC036917	C6orf141	0.0254	0.8038
A_23_P150555	NM_006551	SCGB1D2	0.0259	0.8185
A_23_P29153	NM_014433	RTDR1	0.0265	0.6979
A_23_P209288	NM_003590	CUL3	0.0269	0.7464
A_23_P87238	NM_006512	SAA4	0.0273	0.7745
A_23_P422732	NM_145172	WDR63	0.0279	0.8118
A_23_P93141	NM_153699	GSTA5	0.0287	0.8377
A_23_P127781	NM_006552	SCGB1D1	0.0295	0.8281
A_23_P70469	THC2702570	THC2702570	0.0299	0.7879
A_23_P160427	NM_024709	C1orf115	0.0310	0.7405
A_23_P26854	NM_014859	KIAA0672	0.0310	0.7366
A_23_P256061	NM_000032	ALAS2	0.0314	1.2888
A_23_P56665	NM_133637	DQX1	0.0315	0.7316
A_23_P374104	NM_012098	ANGPTL2	0.0320	1.4262
A_23_P102950	NM_080860	TSGA2	0.0322	0.7441
A_23_P215270	BC080576	BC080576	0.0326	1.5079
A_23_P125323	—	—	0.0340	0.8417
A_23_P30614	NM_002667	PLN	0.0341	1.2760
A_23_P6433	NM_203377	MB	0.0365	0.8083
A_23_P166526	NM_015653	RIBC2	0.0380	0.7920
A_23_P37856	NM_000558	HBA1	0.0412	1.2695
A_23_P146294	NM_024593	EFCAB1	0.0412	0.8599
A_23_P149050	BC017762	FLJ22639	0.0412	0.6671
A_23_P68978	NM_022785	FLJ23588	0.0465	0.7238
A_23_P48202	NM_031302	GLT8D2	0.0470	1.2468
A_23_P367014	NM_152665	TCTEX1D1	0.0472	0.7133
A_23_P500936	NM_021784	FOXA2	0.0483	0.8696

生物学的特徴付けとして Gene Ontology 解析、パスウェイ解析を用いて検討した。これまで TP53 の代表的な標的遺伝子として、CDKN1A（細胞周期制御）、RRM2B（DNA 修復）、BAX（アポトーシス誘導）などが挙げられるが、今回 IL6 が注目される遺伝子として選択された。IL6 分泌は上皮性卵巣癌の生物学的特徴としてしばしば観察され、腫瘍細胞増殖を促進することが知られている。TP53 は IL6 のプロモーターに作用し、IL6 遺伝子の発現制御に関与しており、TP53 変異に伴う IL6

発現亢進が TP53 変異卵巣癌の表現型に関与している可能性がある¹⁶⁾。またコックス比例ハザード単変量解析により予後と関連する遺伝子として 62 遺伝子に絞り込まれるが、そのうち IGF1 シグナル系が抽出されたことも興味深い所見である。TP53 変異は IGF1 のレセプターである IGF1R 発現を増加させ、細胞増殖を促すことが知られており¹⁷⁾、IGF1 シグナル系が TP53 変異と予後に影響を与える経路のひとつである可能性がある。

ただし、今回の解析は、症例数が少なく、

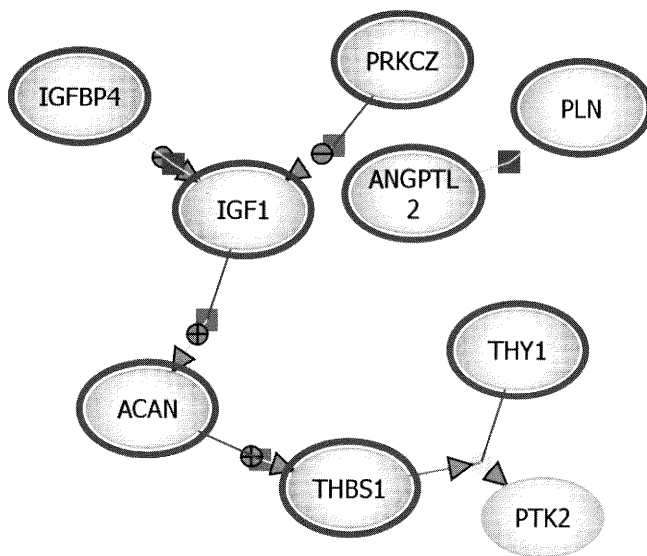


図3 62遺伝子による分子間ネットワーク

Validationを行えていないことが問題点として挙げられる。また *TP53* 変異に関して、画一的に *TP53* 変異群と表現しており、その病的意義について検討していない。データベース内の約1000種類のミスセンス変異について再評価を試みた研究では、報告頻度が高い変異の大部分は明らかに機能喪失変異であったが、報告頻度の少ない(5回以下)変異の約50%は機能を部分的または正常と同様に保持していることが報告されており¹⁸⁾、*TP53* 変異についても慎重に取り扱う必要がある。

今回、進行漿液性卵巣癌において *TP53* 変異は予後不良因子であり、*TP53* 変異に伴う *IL6*～*IGF1* シグナル経路が進行漿液性卵巣癌患者の予後に関連している可能性が示唆された。

今後 *TP53* のみならず、*IGF1* シグナル系発現の制御が進行漿液性卵巣癌の治療戦略の標的因子になる可能性があり、更なる解明が必要であろう。

謝 辞

この研究を行うにあたり御指導賜りました東海大学医学部基礎医学系分子生命科学・井ノ上逸朗教授、同・

田嶋敦先生、新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学遺伝子制御講座生殖器官制御分野・田中憲一教授に心から御礼申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Vousden KH: p53: death star. Cell 103: 691-694, 2000.
- 2) Bode AM and Dong Z: Post-translational modification of p53 in tumorigenesis. Nat Rev Cancer 4: 793-805, 2004.
- 3) Petitjean A, Mathe E, Kato S, Ishioka C, Tavtigian SV, Hainaut P and Olivier M: Impact of mutant p53 functional properties on *TP53* mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC *TP53* database. Hum Mutat 28: 622-629, 2007.
- 4) Kmet LM, Cook LS and Magliocco AM: A review of p53 expression and mutation in human benign, low malignant potential, and invasive epithelial ovarian tumors. Cancer 97: 389-404, 2003.
- 5) Cannistra SA: Cancer of the ovary. N Engl J Med

- 351: 2519 - 2529, 2004.
- 6) Disaia PJ and Creasman WT: Epithelial ovarian cancer. In: Disaia PJ, Creasman WT, editors. Clinical Gynecologic Oncology, 6th edition. Mosby, St. Louis, p289 - 350, 2002.
 - 7) Wang Y, Zhang Z, Lu Y, Yao R, Jia D, Wen W, LaRegina M, Crist K, Lubet R and You M: Enhanced susceptibility to chemical induction of ovarian tumors in mice with a germ line p53 mutation. Mol Cancer Res 6: 99 - 109, 2008.
 - 8) Staging Announcement: FIGO Cancer Committee: Gynecol Oncol 25: 83 - 85, 1986.
 - 9) Amikura T, Sekine M, Hirai Y, Fujimoto S, Hatae M, Kobayashi I, Fujii T, Nagata I, Ushijima K, Obata K, Suzuki M, Yoshinaga M, Umesaki N, Satoh S, Enomoto T, Motoyama S, Nishino K, Haino K and Tanaka K: Japanese Familial Ovarian Cancer Study Group. Mutational analysis of TP53 and p21 in familial and sporadic ovarian cancer in Japan. Gynecol Oncol 100: 365 - 371, 2006.
 - 10) Benjamini Y and Hochberg Y: Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Statist Soc B 57: 289 - 300, 1995.
 - 11) Sato S, Kigawa J, Minagawa Y, Okada M, Shimada M, Takahashi M, Kamazawa S and Terakawa N: Chemosensitivity and p53-dependent apoptosis in epithelial ovarian carcinoma. Cancer 86: 1307 - 1313, 1999.
 - 12) Reles A, Wen WH, Schmider A, Gee C, Runnebaum IB, Kilian U, Jones LA, El-Naggar A, Minguillon C, Schönborn I, Reich O, Kreienberg R, Lichtenegger W and Press MF: Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. Clin Cancer Res 7: 2984 - 2997, 2001.
 - 13) Ueno Y, Enomoto T, Otsuki Y, Sugita N, Nakashima R, Yoshino K, Kuragaki C, Ueda Y, Aki T, Ikegami H, Yamazaki M, Ito K, Nagamatsu M, Nishizaki T, Asada M, Kameda T, Wakimoto A, Mizutani T, Yamada T and Murata Y: Prognostic significance of p53 mutation in sub-optimally resected advanced ovarian carcinoma treated with the combination chemotherapy of paclitaxel and carboplatin. Cancer Lett 241: 289 - 300, 2006.
 - 14) Salani R, Kurman RJ, Giuntoli R 2nd, Gardner G, Bristow R, Wang TL and Shih IM: Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. Int J Gynecol Cancer 18: 487 - 491, 2008.
 - 15) Zorn KK, Bonome T, Gangi L, Chandramouli GV, Awtrey CS, Gardner GJ, Barrett JC, Boyd J and Birrer MJ: Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. Clin Cancer Res 11: 6422 - 6430, 2005.
 - 16) Asschert JG, De Vries EG, De Jong S, Withoff S and Vellenga E: Differential regulation of IL6 promoter activity in a human ovarian-tumor cell line transfected with various p53 mutants: involvement of AP-1. Int J Cancer 81: 236 - 242, 1999.
 - 17) Girnita L, Girnita A, Brodin B, Xie Y, Nilsson G, Dricu A, Lundeborg J, Wejde J, Bartolazzi A, Wiman KG and Larsson O: Increased expression of insulin-like growth factor I receptor in malignant cells expressing aberrant p53: functional impact. Cancer Res 60: 5278 - 5283, 2000.
 - 18) Soussi T, Kato S, Levy PP and Ishioka C: Reassessment of the TP53 mutation database in human disease by data mining with a library of TP53 missense mutations. Hum Mutat 25: 6 - 17, 2005.

(平成 20 年 12 月 12 日受付)