

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 岡田智志

本研究は、上皮性卵巣癌の allelotype 解析を通じて、上皮性卵巣癌の組織型により発癌に関与する癌抑制遺伝子が異なることを明らかにしたものである。上皮性卵巣癌 45 症例から laser capture microdissection にて腫瘍 DNA のみを選択的に採取し、ほぼ全領域の染色体上腕・短腕に位置する 55 の多型性マーカーを用いて LOH を正確に同定することで下記の結果を得た。

1. 上皮性卵巣癌では組織型の違いにより LOH が高率に見られる染色体領域のパターン(allelotype)に大きな相違があった。組織型が異なると LOH 分布も異なることは、発癌に関わる癌抑制遺伝子がそれぞれの組織型で異なることを示唆している。
2. 漿液性腺癌では 17 個の染色体短腕ないし長腕で LOH 頻度が 50%以上であったが、これまでの報告中の最大数で LOH 頻度も最も高かった。従来の研究と異なり新鮮凍結組織から laser capture microdissection を用いて癌のみを分離し検討することにより、これまで正確な評価を妨げていた限界を克服したといえる。
3. 漿液性腺癌と比較した明細胞腺癌の LOH パターンの特徴は 1p33-36 で LOH 頻度が高いことと、5q, 12q, 13q, 17p での LOH 頻度が有意に低いことであった。類内膜腺癌では漿液性腺癌に比べると 12q, 13q, 15q, 19p の LOH 頻度が有意に低かった。粘液性腺癌は漿液性腺癌に比べると 1p, 5q, 13q, 19p での LOH 頻度は有意に低かった。
4. PCR-SSCP 法により *p53* 遺伝子の遺伝子変異を解析した結果、*p53* 遺伝子 exon5-8 の変異は明細胞腺癌では認められなかったが、漿液性腺癌では 64% に認められた。免疫組織化学的検討においても、*p53* 蛋白の核内異常蓄積は明細胞腺癌では 7% のみに見られたが、漿液性腺癌では 45% に認めた。これらの結果より明細胞腺癌では *p53* 遺伝子が発癌に関与していないと考えられた。

本研究により、上皮性卵巣癌では組織型の違いにより *allelotype* に大きな相違があることが明らかになった。さらに、明細胞腺癌の発癌・進展には *p53* 遺伝子が関与しておらず、1p33-p36 上にある癌抑制遺伝子が重要な役割を果たしている可能性が示された。

上皮性卵巣癌の発癌機構の解明において、本研究は重要な貢献をしているのみならず、上皮性卵巣癌の中でも臨床的に重要な明細胞腺癌の発癌に関与する遺伝子領域を同定しており、学位の授与に値するものと考えられる。