

審査の結果の要旨

氏名 前田 大地

本研究は病理組織学的見地から日本人の卵巣癌の成因、病態を明らかにする目的で行われている。卵巣癌は各組織型ごとに、組織像のみならず、その分子生物学的特徴が大きく異なることが分かってきている。このような背景をふまえ、本研究では①卵巣明細胞癌における Glypican-3 発現、②卵巣癌 (特に漿液性腺癌) に併存する卵管上皮内癌の意義、③卵巣粘液性腫瘍の悪性化と ribonucleotide reductase subunit M2 (RRM2) 発現との関連、の三つのテーマに関して病理組織学的、あるいは分子生物学的手法を用いた検討が行われており、それぞれに関して、下記の知見を得ている。

①卵巣明細胞癌における Glypican-3 発現

1. Glypican-3は卵巣癌の中でも明細胞癌において特異的に発現が亢進していることが免疫組織化学的に示された。
2. 明細胞癌の母地と想定される非腫瘍性組織ではGlypican-3発現が認められなかった。従って、明細胞癌の癌化の過程でGPC3の発現が亢進するものと考えられた。
3. 細胞株を用いた実験により、Glypican-3発現が明細胞癌の増殖を促進している可能性が示唆された。
4. Glypican-3を標的とした抗体治療や免疫療法が明細胞癌に対する新たな治療オプションになりうることが示された。
5. 卵巣卵黄嚢腫瘍の全例がGlypican-3を高発現していることが明らかになった。従って、卵巣腫瘍の病理診断に際して明細胞癌と卵黄嚢腫瘍の鑑別が問題となった場合には、Glypican-3を単独の免疫染色マーカーとして用いるのではなく、他のマーカーと併用して慎重に判断を行うべきである。

②卵巣癌 (特に漿液性腺癌) に併存する卵管上皮内癌の意義

1. 卵管上皮内癌 (TIC) が様々な卵巣癌・腹膜癌の中で漿液性腺癌のみに併存することがわかった。漿液性腺癌症例15例中7例でTICが存在していた。この結果から、TICが一部の卵巣漿液性腺癌、腹膜漿液性腺癌の前駆病変である可能性が示唆された。
2. 明細胞癌を含む非漿液性の卵巣癌にはTICが併存しなかったことから、これらの癌の発生に卵管病変は関

与していないことが示唆された。

3. 今回の検討においては、TICの半数以上が免疫組織化学的にp53陰性であった。TICの発生やその後の進展に、必ずしもTP53遺伝子の異常が関わっていない可能性があると考えられた。

### ③卵巣粘液性腫瘍の悪性化と ribonucleotide reductase subunit M2 (RRM2) 発現との関連

1. 卵巣粘液性腫瘍(良性粘液性腺腫、境界悪性粘液性腫瘍、粘液性腺癌)におけるRRM2発現を免疫組織化学的に評価したところ、RRM2の発現が卵巣粘液性腫瘍の悪性化に伴って亢進していることが明らかになった。
2. Stage I/IIの粘液性腺癌に比べてStage III/IVの粘液性腺癌の方がRRM2を高発現していたことから、RRM2発現が粘液性腺癌のmalignant behaviorの指標になりうると考えられた。
3. 卵巣粘液性腺癌細胞株を用いた実験により、RRM2発現が粘液性腺癌の増殖を促進していることが示唆された。この結果から、RRM2の発現を抑制する薬剤が卵巣粘液性腺癌に対する新しい治療オプションになりうると考えられた。
4. 卵巣粘液性腺癌細胞株を用いた実験の結果から、RRM2発現が卵巣粘液性腺癌のcisplatin抵抗性に寄与している可能性が示された。

以上、本論文は卵巣癌の重要な組織型である明細胞腺癌、漿液性腺癌、粘液性腺癌の成因、及び病理の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。