

氏名	中村 康平
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第494号
学位授与年月日	平成30年3月23日
審査委員	主査 教授 浦野 健
	副査 教授 椎名 浩昭
	副査 教授 鈴宮 淳司

論文審査の結果の要旨

卵巣癌は女性性器悪性腫瘍の中で最も死亡数の多い疾患で、増加傾向にある。漿液性癌は、本邦の卵巣癌組織型別発生頻度が36%と最も多く、さらに高異型 (high-grade) と低異型 (low-grade) に分類され、高異型が95%を占める。これまで漿液性癌を含めて上皮性卵巣癌は卵巣上皮由来と考えられていた。しかし、1) 卵巣癌患者の卵管采の 50-60%に卵管上皮内癌 (serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC) が認められること、2) STIC には卵巣癌部と同一の p53 遺伝子変異が高率に見出されることから、STIC の癌細胞が卵管采末端から卵巣表面に剥離後侵入し、2次性に卵巣癌が発生するのではないかという説が Kurman らにより提唱された。今回申請者は、卵巣癌の卵管采起源説を検証するために卵管采細胞を基に不死化細胞を作製し、さらに臨床の卵巣癌で実際に観察される癌遺伝子および癌抑制遺伝子の変異を遺伝子操作で加え、漿液性癌細胞株の作製を試みた。

- 1) 良性の子宮筋腫の患者から摘出された卵管から、上皮分離操作で上皮細胞のみを純化して卵管采上皮細胞を分離した。
- 2) この初代培養細胞に、テロメラーゼ逆転写酵素、cyclinD1 および CDK4 の3遺伝子をレンチウイルスを用いて感染発現させて、不死化細胞株を2種類樹立した。これらの不死化細胞は卵管采分泌上皮細胞マーカーである PAX8 を発現していた。
- 3) この不死化細胞株に機能阻害型の p53 遺伝子を導入した上で、K-Ras (G12V) + AKT (細胞膜移行型)、あるいは K-Ras (G12V) + c-Myc の2種類の癌遺伝子を発現させることで癌化細胞株の樹立に成功した。しかし、K-Ras (G12V)、AKT (細胞膜移行型)、c-Myc、それぞれ1種類の癌遺伝子を発現させるだけでは癌化細胞株の樹立には至らなかった。
- 4) これらの癌化細胞株をヌードマウスに皮下接種してできた腫瘍の病理学的所見は、高異型漿液性癌そのものであった。
- 5) これらの癌化細胞株をヌードマウスに腹腔内接種したところ、c-Myc 遺伝子を発現した系で腹腔内播種が著しく、同様に臨床検体においても c-Myc 遺伝子増幅と播種との正の相関が認められた。

以上の結果は、卵巣高異型漿液性癌が卵管采由来であることを強く支持する結果である。さらに、これらの癌遺伝子および癌抑制遺伝子の変異による卵巣癌の多段階発癌を裏付ける基礎的および臨床的に極めて重要な研究で、学位授与に値すると判断した。