

氏名(本籍)	佐藤 奈加子 (千葉県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博甲第2658号		
学位授与年月日	平成13年3月23日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary : possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary (卵巣の内膜症性嚢胞における10q23.3の染色体欠失と癌抑制遺伝子PTENの異常:内膜症性嚢胞が卵巣類内膜腺癌・明細胞腺癌のの前癌病変である可能性)		
主査	筑波大学教授	博士(医学)	秋根 康之
副査	筑波大学助教授	医学博士	相吉 悠治
副査	筑波大学助教授	理学博士	志賀 隆

論文の内容の要旨

(目的)

卵巣の内膜症嚢胞は子宮内膜症の一型として日常臨床で多く遭遇する良性疾患であり、増加傾向にある。またGuRH analog製剤による内科的治療の普及、不妊症との関連などからすぐに手術療法の対象になることは少なく、保存的に長期間経過を追う症例が増えている。

一方、卵巣の類内膜腺癌と明細胞腺癌はいずれも内膜症性嚢胞に合併することがあり、また両組織型の共存も多く見られることから、類縁の腫瘍でありその発生母地が内膜症性嚢胞である可能性がある。内膜症性嚢胞の悪性を初めて報告したのは1925年のSampsonであり、その後同様の報告は数多くあるが現在なお正確な発生頻度は不明で、文献的には推計値として約0.7～1%といわれている。この数字は100～200例に一例の内膜症性嚢胞が管理中に悪性化する可能性を示したもので、一般女性の卵巣癌の発生率のおよそ100倍の危険をはらんでいると考えることもできる。1997年、Jimboらは内膜症性嚢胞の異所性内膜がmonoclonal originであり、腫瘍の性格をもつことを報告した。さらに1998年、Campbellらが卵巣癌とそれに近接した内膜症病変でloss of heterozygosity (LOH)のpatternが一致する症例が多く見られることを報告し、内膜症から癌が発生した可能性を示唆している。

近年子宮内膜癌・卵巣類内膜腺癌において高頻度に遺伝子異常を呈する癌抑制遺伝子としてPTEN遺伝子が注目されている。PTENは1997年に10番染色体長腕23.3の部位より単離された遺伝子で、この遺伝子に異常をもつ家系にCowden diseaseなどの家族性腫瘍が発生すること、また、正常PTEN遺伝子産物がアポトーシスの促進や細胞増殖の抑制により癌を抑制する方向に働くこと、などから癌抑制遺伝子と考えられている。婦人科癌では子宮内膜癌で約30%、卵巣類内膜腺癌において約40%と高頻度に異常を呈することが知られており、漿液性腺癌や粘液性腺癌などではあまり異常を認めない。

以上の背景から、内膜症性嚢胞と類内膜腺癌・明細胞腺癌におけるPTEN遺伝子の異常を解析し、内膜症性嚢胞の前癌病変としての意義を検討した。

(対象と方法)

対象は内膜症性嚢胞群として1995年から1998年の間に筑波大学付属病院産婦人科で手術を行い、腺癌の合併の

なかった34例，卵巣類内膜腺癌として当科で初回手術した20例（うち内膜症病変共存例8例），同じく明細胞腺癌24例（うち内膜症病変共存例12例）である。これらのホルマリン固定パラフィン包埋薄切標本よりLaser capture microdissection法を用いて正確に内膜症病変あるいは癌部より検体を採取しpolymerase chain reaction（PCR）法のテンプレートとした。

（結果）

10q23.3上にあるmicrosatellite marker D10S215・S10S541・D10S608におけるLOHは，正常内膜においては0/12（0%），内膜症性嚢胞で13/23（56.5%），類内膜腺癌で8/19（42.1%），明細胞腺癌で6/22（27.3%）であった。

またPCR-SSCP（Single-strand Conformation Polymorphism）法によりスクリーニングし，オートシーケンスにより確認した突然変異は，内膜症性嚢胞7/34（20.6%），類内膜腺癌で4/20（20.0%），明細胞腺癌で2/24（8.3%）であった。またこのうち内膜症性嚢胞の5例，類内膜腺癌の2例，明細胞腺癌の1例が10q23.3のLOHを伴っていた。

また癌症例において内膜症病変の共存している類内膜腺癌の5例中3例，明細胞腺癌の7例中3例が共存していた内膜症病変と同じalleleにLOHを有していた。一方内膜症のみにLOHを認めた症例はなかった。

（結論）

①内膜症性嚢胞において類内膜腺癌と同様にPTEN遺伝子LOHと突然変異が発見された。この頻度は子宮内膜癌の前癌病変と考えられている内膜増殖症と同程度である。②内膜症病変の共存する卵巣癌で癌部と内膜症部に共通するLOHを認め，これらの癌の発生が内膜症を母地としていた可能性が示唆された。以上の結果は内膜症性嚢胞が卵巣類内膜腺癌・明細胞腺癌において前癌病変である可能性を支持するものである。

審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究は内膜症性嚢胞と卵巣類内膜腺癌・明細胞腺癌との関連を分子生物学的手法を用いて検討したものである。上記三疾患にはPTEN遺伝子LOHと突然変異が比較的高頻度に認められた。また，内膜症病変の共存する卵巣癌で癌部と内膜症部に共通するLOHが認められた。以上から内膜症性嚢胞が卵巣類内膜腺癌・明細胞腺癌において前癌病変である可能性が示唆された。本研究は卵巣類内膜腺癌・明細胞腺癌の癌化の機構の一部を説明するものであり，全機構を解明するための同定の一つとして意義が深い。

よって，著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。