

氏名（本籍） 永田 千草（茨城県）  
 学位の種類 博士（医学）  
 学位記番号 博乙第 2672 号  
 学位授与年月 平成 25 年 12 月 31 日  
 学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当  
 審査研究科 人間総合科学研究科  
 学位論文題目 卵巣粘液性腫瘍における Ovarian Cancer Immunoreactive  
 Antigen(OCIA) 発現の臨床病理学的意義

主	査	筑波大学教授	医学博士	川上 康
副	査	筑波大学准教授	博士（医学）	上杉 憲子
副	査	筑波大学講師	博士（医学）	田中 優美子
副	査	筑波大学講師	博士（医学）	小貫 麻美子

## 論文の内容の要旨

### （目的）

卵巣粘液性腫瘍の診断は困難であり、診断に有力な腫瘍マーカーも限られている。Ovarian cancer immuno-reactive antigen domain containing 2(OCIAD2)は卵巣癌患者の腹水を用いた卵巣癌の cDNA 発現ライブラリーの免疫スクリーニングによって同定された OCIAD1 と免疫反応性を持つ癌特異的蛋白であり、機能解析はほとんどなされていない。そこで、各悪性段階の卵巣粘液性腫瘍における OCIAD2, OCIAD1 の発現を確認し、既によく知られた腫瘍マーカーである CEA と比較することで、OCIAD2 の卵巣粘液性腫瘍に対するバイオマーカーとしての意義を明らかにすることを目的とした。

### （対象と方法）

1996 年から 2009 年の間に筑波大学附属病院および国立病院機構霞ヶ浦医療センターにおいて手術的に切除され、包括同意の得られた卵巣粘液性腫瘍 117 例（良性病変である粘液性腺腫 43 例、粘液性境界悪性腫瘍 40 例および、粘液性腺癌 34 例）について、OCIAD2, OCIAD1 および CEA の免疫染色を施行し、染色性の評価および悪性度との相関について臨床学的な情報との比較を含めて検討した。OCIAD2, OCIAD1 および CEA の染色性と腫瘍の悪性度との相関を統計学的に判定するため、 $\chi^2$  検定を行った。OCIAD2, OCIAD1 および CEA の染色性間に相関があるかについて統計学的に判定するため、スピアマンの順位相関係数を用いた。

### （結果）

OCIAD2 は境界悪性以上の卵巣粘液性腫瘍では 60%以上の陽性所見がみられた。OCIAD2 に陽性を示

す腫瘍の割合は、腫瘍の悪性度が増すにつれて増加し、粘液性腺癌では 70%以上の腫瘍が陽性を示した。この傾向は OCIAD1, CEA についても同様で、粘液性腺癌の 70%以上が陽性を示していた。OCIAD2, OCIAD1 および CEA の発現は、腫瘍の悪性度が増すにつれて統計学的有意差を持って増加していた。また、各免疫染色での染色性には相関がみられた (OCIAD2 と OCIAD2 では  $R=0.349$ 、OCIAD2 と CEA では  $R=0.338$ 、OCIAD1 と CEA では  $R=0.279$ )。腺腫においては OCIAD2 に 6 例 (14%)、OCIAD1 に 21 例 (49%)、CEA に 0 例 (0%) が陽性を示したのに対して、境界悪性以上の腫瘍ではそれぞれ、OCIAD2 に 51 例 (68%)、OCIAD1 に 56 例 (75%)、CEA に 35 例 (47%) が陽性を示した。いずれのバイオマーカーも悪性度が増すに従ってその陽性率は上昇したが、OCIAD1 は良性から悪性のいずれの状態でも他の 2 つのバイオマーカーに比べて高い陽性率を示した。これに対し、CEA は特に悪性の陽性率が高い傾向にあった。一方、OCIAD2 は良性では陽性頻度は低いものの、境界悪性を境にしてその陽性率が上昇する特徴があった。それぞれのバイオマーカーの染色態度と FIGO の stage との関係、腫瘍径との関係は統計学的な有意差はみられないが、OCIAD2 のみが stage III, IV で他のバイオマーカーより陽性頻度が高い傾向にあった。また腫瘍径については 10cm 以下の腫瘍で CEA の陽性頻度が低い傾向にあった。同一腫瘍内においても、上皮の平坦な部位に比べて乳頭状増殖部や間質浸潤部など悪性形質を代表する部位において強い陽性像を認めた。OCIAD1 や CEA と比べても、OCIAD2 は他のマーカーに比べて卵巣粘液性腫瘍により特異的に染色された。

#### (考察)

OCIAD2 の染色性は OCIAD1 や CEA に比べて腫瘍特異的であり、良性病変である粘液性腺腫での陽性率は低いことから、境界悪性病変など癌に比べると悪性度は低い、悪性化の可能性を有する腫瘍を選択的に検出しているものと考えられる。OCIAD2 は、卵巣粘液性腫瘍の悪性度を判定する上で、免疫組織学的なマーカーとして有用であると考えられる。OCIAD2 は悪性形質を有する卵巣粘液性腫瘍において、感度および特異度ともに高く発現しており、腫瘍の悪性度判定において有用な免疫組織学的マーカーと考えられる。また正常細胞には発現していない腫瘍特異的抗原であることから、更なる研究を進めることで、癌の検出や治療への応用が可能となることが示唆される。

### 審査の結果の要旨

#### (批評)

卵巣粘液性腫瘍において、腫瘍特異抗原である OCIAD2 の発現について免疫組織学的に検討し、OCIAD1 に比して悪性度の高い卵巣腫瘍における特異度が高く、CEA よりも感度が高いことを明らかにした論文である。卵巣粘液腫瘍の診断学において、重要な知見を提供した優れた業績と判断した。

平成 25 年 11 月 12 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。