

氏名	加藤 雅史
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	第 4 7 7 号
認定課程名	防衛医科大学校医学教育部医学研究科
学位授与年月日	平成 2 7 年 2 月 1 3 日
論文題目	卵巣明細胞腺癌における Mammalian target of rapamycin (mTOR), Hypoxia inducible factor -1 alpha (HIF-1 α), Glucose transporter 1 (Glut1), BAF250a の発現と発癌過程・化学療法奏効度・予後との相関
審査担当専門委員	(主査) 信州大学教授 中山 淳 東京大学教授 南学 正臣 群馬大学教授 村上 正巳

審査の結果の要旨

卵巣明細胞腺癌 (CCA) は本邦の上皮性卵巣癌の約 25%を占め、その約 60%は早期で発見されるにもかかわらず化学療法に抵抗性であることから、予後は不良である。また、CCA の前駆病変として子宮内膜症や明細胞腺線維腫 (CCAF) が想定されている。しかしながら、CCA の組織発生に関して、その前駆病変も含めた分子機構については不明な点が多い。申請者は CCA とその前駆病変である子宮内膜症と CCAF におけるシグナル伝達経路、特に PI3K/Akt/mTOR 経路と、DNA 構造変換因子である SW1/SNF 複合体に着目し、リン酸化 mTOR (p-mTOR) とその下流に位置する HIF-1 α と Glut1、並びに SW1/SNF 複合体の一部である BAF250a の発現を免疫組織化学的に解析し、その発現の有無と CCA の発癌過程、化学療法奏効度、予後との関連について解析した。

本研究によって異型のない子宮内膜症から異型子宮内膜症を経て発生した CCA においては、p-mTOR と細胞質における HIF-1 α の発現が異型のない子宮内膜症の段階で既に約 60% の症例に、Glut1 と核内における HIF-1 α の発現は異型子宮内膜症の段階で約 40%以上の症例にみられ、何れもその陽性頻度は CCA で最も高いことが示された。一方、良性 CCAF から境界悪性 CCAF を経て発生した CCA において、上記 4 種のバイオマーカーは何れも良性 CCAF では殆ど発現しておらず、境界悪性 CCAF の段階ではじめて約 40%以上の症例で陽性になったことが示された。この結果は子宮内膜症から発生した CCA の発癌過程と、CCAF から発生した CCA の発癌過程は異なるものの、両者に共通して部分的に PI3K/Akt/mTOR 経路が関わっていることを示唆している。さらに CCA における BAF250a の発現消失は約 30%の症例にみられ、その頻度は CCAF から発生した CCA と比較し、子宮内膜症から発生した CCA で有意に高いことが示された。また、有意差はないものの、BAF250a の発現が消失した CCA 症例は、

消失しない CCA 症例と比べて化学療法に抵抗性を示し、予後も不良の傾向にあることが示された。

本研究の成果により、CCA の前駆病変から CCA の発生に至るまでの発癌過程において、その分子機構の一端が解明されたと同時に、CCA に対する新たな治療戦略を立てる上で有用な知見が提示された。よって、本論文の学術的価値は高く博士（医学）として合格と判断した。