

論文の内容の要旨

1 目的

精巣胚細胞腫瘍は、青年期（15-40 歳）の男性に発生する悪性腫瘍としては最も頻度が高く、臨床病理学見地からセミノーマと非セミノーマ（胎児性癌、絨毛癌、卵黄囊腫瘍、奇形腫）に大別され、精細管内胚細胞腫瘍（intratubular germ cell neoplasm, unclassified, IGCNU）が共通の前駆病変と考えられている。現在、精巣胚細胞腫瘍の症例の多くは、この標準的治療にて完治を得られるが、一部の症例、特に非セミノーマを組織成分として含むものは、治療に抵抗性を示して再発・転移を繰り返し、患者生命予後は不良である。腫瘍の発生・進展過程からみたセミノーマと非セミノーマとの関係性もしくは非セミノーマに至る腫瘍形成経路については、IGCNU からセミノーマへ、セミノーマから非セミノーマ（特に胎児性癌）へと連続的・多段階的に進展するという説（linear theory）と、IGCNU からセミノーマあるいは非セミノーマが直接形成されるという説（non-linear theory）の二つが提唱されているが、いずれかを裏付ける分子遺伝学的なメカニズムはほとんど知られていない。我々は非セミノーマ群のうち、特に胎児性癌の発生・進展過程と、胎児性癌を含めた精巣胚細胞腫瘍の発生・進展過程における分子基盤を明らかにすることを目的として、以下の検討を行った。

2 対象並びに方法

本研究は学内倫理委員会の承認を受けて行われた。

検討 1: 染色体領域 12 ヶ所に位置する 20 種類の polymorphic marker を用いてヘテロ接合性消失（LOH）解析を行い、胎児性癌と合併 IGCNU あるいはセミノーマ成分間の遺伝学的関連性を検討した。

検討 2: 上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor, EGFR）蛋白の過剰発現及び *EGFR* 遺伝子のコピー数異常を、セミノーマ、非セミノーマ（胎児性癌、絨毛癌、卵黄囊腫瘍、奇形腫）、及び IGCNU との間で比較検討した。

検討 3: p27Kip1 関連細胞周期調節蛋白の発現異常を、IGCNU、セミノーマ及び胎児性癌との間で免疫組織化学的に比較検討した。

検討 4: 脂肪酸合成酵素（fatty acid synthase, FASN）の発現を、セミノーマ、非セミノーマ（胎児性癌、絨毛癌、卵黄囊腫瘍、奇形腫）、及び IGCNU との間で免疫組織化学的に比較検討した。

3 成績

検討 1: LOH の頻度は、IGCNU、セミノーマ、胎児性癌と段階的に上昇した。IGCNU、セミノーマ、胎児性癌それぞれの間には、71 %以上のアレルパターン一致がみられた。検討した精巣原発胎児性癌の大部分は、IGCNU から進展したセミノーマを経由して形成された腫瘍であることが示唆された。

検討 2: EGFR 蛋白の過剰発現は、*EGFR* 遺伝子のコピー数異常と密接に関連した、精巣胚

細胞腫瘍において稀ならずみられる分子異常であることがわかった。EGFR の異常は、IGCNU からセミノーマへの進展段階や非セミノーマ（特に絨毛癌）の形成過程といった、比較的後期の病態形成に関連することが示唆された。

検討 3: p27Kip1 及びその関連蛋白 Skp2、Cks1、cyclin A、cyclin E は、IGCNU からセミノーマを経由する胎児性癌の形成過程において、いずれも高頻度に蓄積的な発現異常が認められた。一方、それらの異常の一部は IGCNU において既に認められた。

検討 4: FASN 過剰発現は、セミノーマでほとんど認められなかったが、非セミノーマの各腫瘍組織型（胎児性癌、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、奇形腫）には高頻度に認められた。

4 結 論

精巣胚細胞腫瘍患者の予後を左右する胎児性癌成分は、多くの症例で、前駆病変（非浸潤性腫瘍）として存在する IGCNU から進展したセミノーマを経由して形成されているという、連続的あるいは多段階的な腫瘍進展モデル（linear theory）を裏付けることができた。また、その腫瘍進展モデル及び胎児性癌以外の非セミノーマの形成との病理学的関連が示唆される分子異常の一部を明らかにした。