

氏 名	宮 居 弘 輔
学 位 の 種 類	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 4 8 4 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27年2月13日
論 文 題 目	精巣胚細胞腫瘍における発生・進展経路の解明とその分子基盤に関する病理学的研究
審査担当専門委員	(主査) 浜松医科大学 教授 梶 村 春 彦 信州大学 教授 中 山 淳 東京大学 教授 南 学 正 臣

審 査 の 結 果 の 要 旨

精巣胚細胞腫瘍は 15-40 才に発生する悪性腫瘍としては頻度の高いものであるが、セミノーマと、非セミノーマに大別され、後者には胎児性癌、絨毛癌、卵黄嚢腫瘍、奇形種がある。これらはいずれも、精細管内胚細胞腫瘍(intratubular germ cell neoplasm, unclassified; IGCNU)が前駆病変と考えられている。精巣胚細胞腫瘍は、その 30%でこれらの腫瘍組織型の混在が知られているが、とくに非セミノーマの病理発生については IGCNU からセミノーマになり、それから非セミノーマになっていく説 (linear theory) と IGCNU から直接形成されるという説(non-linear theory) がある。申請者はまず、胎児性癌の発生・進展過程を、胎児性癌腫瘍部、IGCNU 部、正常部(精索部分) の DNA を抽出後、ゲノムの多型性マーカー20箇所を用いて、ヘテロ接合性消失 (LOH) を指標にした解析を行った。その結果、胎児性癌とそれに合併する IGCNU、セミノーマ成分は同一クローン由来の腫瘍であることが強く示唆され、LOH の頻度は IGCNU、セミノーマ、胎児性癌と段階的かつ、統計学的に有為な差をもって上昇していた。この結果は、精巣原発の胎児性癌が IGCNU から進展したセミノーマ由来であるという(linear theory)を支持する所見である。さらに申請者は、精巣胚細胞腫瘍の多段階的な形成に関与する分子基盤として、EGFR の発現・増幅、p27Kip1 の発現、Fatty acid synthase (FASN)について、各段階での詳細な検討を行った。EGFR の高発現・増幅、FASN の高発現、p27kip1 及びその関連タンパク質の異常が IGCNU からセミノーマへの進展に関与することを明らかにした。

本研究は、精巣胚細胞腫瘍、とくに非セミノーマの成立機序の基礎となる分子基盤を詳細に解析したもので、とくに、linear theory について確固たる証拠を得たことは、当該分野への大きな貢献である。また、詳細かつ多様な病理学的指標の段階的変化の知見は、病態発生ばかりでなく治療標的や予後予測といった臨床的応用にも有用であり、すでに、国

際的学術誌の査読を経ている量的にも質的にも高度のデータ群であり、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。