



卵巣漿液性腺癌と明細胞腺癌における遺伝子発現プロファイルの探索と診断への応用

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: Japanese 出版者: 公開日: 2019-01-30 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 野村, 真司 メールアドレス: 所属: |
| URL | https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000231 |

論文内容要旨

| | |
|---|--|
| しめい 氏名 | のむら しんじ 野村 真司 |
| 学位論文題名 | 卵巣漿液性腺癌と明細胞腺癌における遺伝子発現プロファイルの探索と診断への応用 |
| <p>卵巣癌は初期症状に乏しいため進行癌で発見される事が多く、予後不良の癌である。初回手術で残存した症例や術前化学療法になった症例は、初回化学療法の標準治療薬である TC 療法（パクリタキセル＋カルボプラチン）の奏功が予後に直結する。漿液性腺癌は TC 感受性癌であり、奏功率が 72%で化学療法による奏効が期待できるが、明細胞腺癌は TC 療法での奏効率が 11%と低く化学療法抵抗性であり、漿液性腺癌に比較して予後不良である。欧米では漿液性腺癌が約 8 割と大部分を占め明細胞腺癌の割合は少ないが、本邦では明細胞腺癌は 23.8%を占め、治療に難渋することが多い。近年個別化医療が進んできており、今後明細胞腺癌は漿液性腺癌と異なる治療を選択することが予想される。両者の診断は病理検査でなされるが、診断に苦慮する事もあり、分子遺伝学的な視点から癌の遺伝子発現やタンパク質発現に着目した予後や分類を行う検討がなされている。しかしながら、漿液性腺癌と明細胞腺癌の鑑別マーカーは報告がなく、今回我々は遺伝子発現の違いを検索し、診断における新たな新規バイオマーカーの探索を行った。</p> <p>インフォームドコンセントおよび倫理委員会で承認を得られた卵巣癌患者の初回手術検体のうち漿液性腺癌 39 および明細胞腺癌 18 の症例について RNA を抽出し、cDNA を作成。合成 DNA マイクロアレイシステムを用いて、それらの遺伝子について網羅的に遺伝子発現の解析を行った。統計解析により明細胞腺癌で発現亢進している 10 遺伝子が抽出され、これらの遺伝子群を用いてクラスタ分析を行った。結果は漿液性腺癌と明細胞腺癌では異なるカテゴリーに分類される傾向となったが、39 症例の漿液性腺癌のうち 3 例(7.7%)、18 症例の明</p> | |

細胞腺癌のうち 2 例(11.1%)はそれぞれ別のカテゴリーに分類される結果となった。明細胞腺癌に分類された漿液性腺癌の症例は、臨床経過が TC 抵抗性、明細胞腺癌の混在、low-grade の所見を認めた。一方で漿液性腺癌に分類された明細胞腺癌では、TC 療法感受性の所見を認めた。

今回我々は明細胞腺癌に発現亢進している 10 個の遺伝子を選択して、診断に有用と考えられる遺伝子セットを考案した。病理診断とクラスタリングで合致しない症例については臨床経過を含めて再度検討を行い、分子遺伝学的な診断の有用性を確認することができた。これらの遺伝子セットを使って、通常病理診断に加えて鑑別診断に利用できる可能性が示唆された。また今回選択した 10 遺伝子それぞれについて検討を行った結果、これまでに報告のある薬剤耐性に関わる遺伝子や、現在まで明細胞腺癌との関連性の報告がない遺伝子も含まれていた。今後これらの遺伝子の研究により説明がすすみ、予防や治療の手がかりとなることが期待される。

学位論文審査結果報告書

平成 30 年 2 月 5 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の予備審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 野村 真司

学位論文題名 卵巣漿液性癌と明細胞癌における遺伝子発現プロファイルの
探索と診断への応用

卵巣癌の中で主要な組織型である漿液性癌と明細胞癌は、化学療法に感受性が異なり、また両者が混在することもあり、鑑別マーカーの開発が望まれている。本研究では、漿液性癌と明細胞癌の遺伝子発現の違いを検索し、鑑別診断における新たなバイオマーカーの探索を行っている。

卵巣癌患者の初回手術検体のうち漿液性癌 39 例および明細胞癌 18 例について合成 DNA マイクロアレイシステムを用いて、網羅的遺伝子発現解析を行っている。明細胞癌で発現亢進している 10 遺伝子が抽出し、これらの遺伝子群を用いてクラスタ分析を行ったところ、漿液性癌と明細胞癌では異なるカテゴリーに分類される傾向となったことを明らかにした。しかしながら、39 症例の漿液性癌のうち 3 例(7.7%)、18 症例の明細胞癌のうち 2 例(11.1%)はそれぞれ別のカテゴリーに分類される結果となった。

今回の研究では、明細胞癌に発現亢進している 10 個の遺伝子を選択して、診断に有用と考えられる遺伝子セットを考案した。病理診断とクラスタリングで合致しない症例については臨床経過を含めて再度検討を行い、分子生物学的な診断の有用性を確認した。これらの遺伝子セットを使って、通常病理診断に加えて鑑別診断に利用できる可能性を示唆した。本研究は **test set** サンプルのみでの検討であるため、今後、**validation set** サンプルでの評価が期待される。また今回選択した 10 遺伝子それぞれについて検討を行った結果、これまでに報告のある薬剤耐性に関わる遺伝子や、現在まで明細胞癌との関連性の報告がない遺伝子も含まれていた。今後これらの遺伝子の研究により解明がすすみ、治療の手がかりとなることが期待される。

申請者から提出された「学位論文（未発表）、参考論文等」、学外評価者からの評価、および平成 30 年 1 月 4 日に行われた学位論文予備審査会での口頭発表について、3 名の審査委員にて総合的に検討を行なったところ、申請者の論文は

学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査

小島祥敬

副査

佐治重衡

副査

富川直樹