

論文審査の結果の要旨

Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma

卵巣明細胞腺癌の診断バイオマーカーとしての Cystatin B の可能性

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

大学院生 高屋 茜

International Journal of Oncology 2015 掲載予定

卵巣癌の診断には腫瘍マーカーとして血清 CA125 値が汎用されているが、すべての卵巣癌で感受性と特異性が高いわけではない。中でも明細胞腺癌に関しては、約半数の症例で血清 CA125 の上昇を示さないとされ、明細胞腺癌に特異的な腫瘍マーカーは未だ発見されていない。そこで申請者らは、明細胞腺癌のバイオマーカー候補の探索を目的として、表層上皮性卵巣癌の各組織型の卵巣癌組織における蛋白質発現パターンをプロテオミクスにて解析を行った。

2005 年から 2012 年までに日本医大付属病院と千葉北総病院で手術を受けた卵巣癌 96 症例を対象とした。明細胞腺癌 (32 症例)、類内膜腺癌 (13 症例)、粘液性腺癌 (19 症例)、漿液性腺癌 (32 症例) の各組織型のホルマリン固定パラフィン包埋組織から、Microdissection 法にて癌部を採取、蛋白質を抽出し、各組織型における蛋白質発現量を質量分析法にて網羅的に解析した。また、ヒト明細胞腺癌由来細胞株、JHOC-5、JHOC-9、および JHOM-1 (粘液性腺癌由来)、JHOS-2 (漿液性腺癌由来) を用いて、各細胞株における蛋白質と mRNA の発現レベルを解析した。

その結果、漿液性腺癌から 178 種類、類内膜腺癌から 179 種類、粘液性腺癌から 141 種類、明細胞腺癌から 197 種類の蛋白質を同定した。スペクトラル・カウント法から明細胞腺癌において発現比と相対発現量が高値であった Annexin A4 と Cystatin B に着目した。両者の蛋白質と mRNA の発現レベルは、明細胞腺癌において他の組織型に比べて有意に高値を示した。さらに卵巣癌培養細胞株においても、明細胞腺癌由来株で mRNA の高発現を認めた。明細胞腺癌由来株において、Cystatin B は細胞抽出液と細胞上清の両方で高発現を認め、Annexin A4 は細胞抽出液でのみ発現が認められた。

以上より、卵巣明細胞腺癌では他の組織型に比べ Cystatin B と Annexin A4 が高発現していることが確認され、Cystatin B は分泌型蛋白質、Annexin A4 は細胞膜-細胞質蛋白質として明細胞腺癌の有効なバイオマーカーとなる可能性を示唆していると考えられた。

2 次審査では、1) 当該蛋白質の他の癌腫における発現、2) 両蛋白質を同定するに至った過程、3) 今後バイオマーカーとして臨床応用するための検討事項、4) 診断マーカーや治療標的分子の可能性などについて質疑が行われ、それぞれ適切な回答を得た。

本研究では、診断の難しさ、治療抵抗性などの点で課題の多い卵巣明細胞腺癌の新たなバイオマーカー候補を見だし、将来の臨床応用も期待される重要な知見を得た。よって、学位論文として十分価値のあるものと認定した。