

2014. 1

特集号



(題字：脇口宏学長)

国立大学法人  
高知大学学報

高知大学学位授与記録第六十六号

法人企画課広報戦略室発行

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、高知大学学位規則第14条に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

\*\*\*\*\*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*  
 \*\*\*\*\*

# 高知大学学報

本学は、次の者に博士（医学）の学位を授与したので、学位規則（昭和28年文部省令第9号）第8条の規定に基づき、その論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨を公表する。

## 目 次

学位記番号	氏 名	学 位 論 文 の 題 目	ページ
甲医博第150号	山 田 るりこ	Is it possible to diagnose of malignancy from fluid in Cystic Ovarian Tumors?  (卵巣腫瘍内溶液による悪性診断は可能か?)	1

氏名(本籍)	山田 るりこ (高知県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲医博第150号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成25年11月26日
学位論文題目	Is it possible to diagnose of malignancy from fluid in Cystic Ovarian Tumors?  (卵巣腫瘍内容液による悪性診断は可能か?)
発表誌名	European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology掲載予定

審査委員	主査	教授	藤枝	幹也
	副査	教授	花崎	和弘
	副査	教授	執印	太郎

## 論文の内容の要旨

## 論文審査の結果の要旨

# 学位論文要旨

氏名 山田るりこ

論文題目 Is it possible to diagnose of malignancy from fluid in Cystic Ovarian Tumors?  
(卵巣腫瘍内溶液による悪性診断は可能か?)

(論文要旨)

## 【目的】

卵巣腫瘍には良性から悪性まで多くの組織型があるが、画像診断や血液生化学検査を含めた診断は困難であり、手術で摘出した永久標本による組織診断が必要である。一方、妊孕性温存を希望する患者には、組織摘出をせずに良悪性診断をすることが強く望まれているが、現在その方法はない。そこで、卵巣腫瘍内溶液が卵巣腫瘍の良悪性診断を補助する材料となり得るかどうかに着目した。今回の研究目的は、卵巣腫瘍内溶液中の遺伝子情報を得ることができるか否かを検討することである。

## 【方法】

卵巣腫瘍患者48例(良性卵巣腫瘍30例、境界悪性腫瘍8例、悪性腫瘍10例)から術中に摘出した卵巣腫瘍内溶液を検討した。卵巣腫瘍内溶液からDNA抽出後に、p53エクソン4-9に対してPCRシークエンス法を施行した。さらに、p53変異を認めた2例(粘液性境界悪性腫瘍1例、類内膜腺癌1例)に対して、腫瘍組織のp53免疫染色を施行した。

## 【結果】




全ての検体からDNA抽出が可能であった。さらに、全ての検体でp53エクソン4-9を同定することが可能であった。48例中2例(粘液性境界悪性腫瘍1例、類内膜腺癌1例)でp53における点変異を認めた。良性腫瘍では変異を認めなかった。粘液性境界悪性腫瘍1例で、エクソン6、コドン223におけるCCT→CTT変異を認めた。組織、血液ともに同様の変異を認め、卵巣腫瘍組織のp53免疫染色は陽性だった。さらに、類内膜腺癌1例で、エクソン7、コドン245におけるGGC→AGC変異を認めた。この症例において腫瘍内溶液では変異を認めなかったが、組織、血液では変異を認めなかった。卵巣腫瘍組織のp53免疫染色は陽性であった。

## 【考察】

本研究では、良性腫瘍、境界悪性腫瘍、悪性腫瘍の卵巣腫瘍内溶液中の遺伝子情報を得ることが可能であると考えられた。また、腫瘍内溶液が嚢胞壁組織を反映していると考えられた。近年、卵巣癌において分子学的研究が進んでいる。卵巣癌の病理においてはさまざまな分子学的変異があるが、中でも高分化型漿液性腺癌におけるp53、BRCA1、BRCA2の変異については最も報告が多い。また低悪性度の癌ではKRASやBRAFの方が、特徴的であると報告されている。同様に粘液性腺癌ではKRAS、内膜腺癌ではPTENやCTNNB1が

特徴的であると報告されている。さらに明細胞腺癌でTGF $\beta$ R2 やHNF1 が報告されている(Christie M, et. al., J Br Menopause Soc. 2006;12:57-63)。また子宮内膜症に関連する明細胞腺癌の46%において、ARID1A の変異が指摘されている(Wiegand KC, et. al., N Engl JMed. 14;363(16):1532-43. 2010)。これらは全て組織で解析されており、卵巣腫瘍内溶液で解析された報告はない。我々の研究によって、腫瘍内溶液の遺伝子変異を解析することが、組織を摘出せずに良・悪性度を診断する補助となると予想される。腫瘍内溶液の遺伝子解析が、妊孕性温存が必要な卵巣腫瘍患者に対する卵巣腫瘍の取り扱いについての解決を導くことになるかもしれない。また、近年realtime PCR 法 (capillary PCR 法) の出現により、PCR に必要とされる時間の短縮がはかられているため、将来は、術中に遺伝子解析を導入できる可能性がある。

## 論文審査の結果の要旨

	氏名	山田 りりこ
審査委員	主査氏名	藤枝 幹也 
	副査氏名	花崎 和弘 
	副査氏名	執印 太郎 

題目    Is it possible to diagnose of malignancy from fluid in Cystic Ovarian Tumors?

(卵巣腫瘍内溶液による悪性診断は可能か?)

著者    Ruriko Yamada, Nagamasa Maeda, Hiroyoshi Oguri, Yoshihiro Adachi, Tamotsu Takeuchi, Mutsuo Furihata, and Takao Fukaya

発表誌名、巻(号)、ページ(    ~    )、    年    月  
           European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.  
           掲載予定

### 要 旨

#### 背景

卵巣腫瘍は良性から悪性まで多くの組織型があるが、画像診断や血液生化学検査では診断が困難であり、摘出組織による組織診断が必須である。一方、妊娠を希望する患者には、卵巣を摘出することなく良悪性を診断することが強く望まれるが、現在、組織摘出以外に診断方法がない。

#### 目的

卵巣腫瘍内溶液が、卵巣腫瘍の良悪性診断を補充する材料となり得る可能性に着目した。そのために、卵巣腫瘍内容液中から遺伝子情報が得られるか否かについて検討した。

#### 方法

卵巣腫瘍患者 48 例(良性腫瘍 30 例、境界悪性腫瘍 8 例、悪性腫瘍 10 例)から、術中に採取した卵巣腫瘍内容液を検体とした。この内容液から DNA を抽出後、p53 エキソン 4-9 に対して

PCR シークエンス法を行った。さらに、p53 変異を認めた例に対しては、同時に摘出した組織の p53 免疫染色も実施した。

#### 結果

採取した全例で、卵巣腫瘍内容液から DNA が抽出可能で、かつ p53 エクソン 4-9 を同定することが可能であった。良性腫瘍 30 例では 1 例も p53 の変異は認められなかったが、他の悪性腫瘍群 18 例から 2 例(粘液性境界悪性腫瘍 1 例、類内膜腺癌 1 例)に p53 における変異が認められた。この粘液性境界悪性腫瘍例は、エキソン 6、コドン 223 に CCT→CTT の変異が認められた。組織と血液ともに同様の変異がみられ、卵巣腫瘍組織の p53 免疫染色も陽性であった。もう 1 例の類内膜腺癌例では、エキソン 7、コドン 245 に GGC→AGC の変異が認められた。組織と血液では変異が認められなかったが、卵巣腫瘍組織の p53 免疫染色は陽性であった。

#### 考察

本研究から卵巣腫瘍内容液中に遺伝子情報を得ることが可能であると考えられた。近年、卵巣悪性腫瘍において分子生物学的研究が進んでおり、種々の遺伝子変異が報告されている。しかし、これらの報告は全て摘出組織における検討であり、卵巣腫瘍内容液でも報告は未だない。本研究の結果から、卵巣腫瘍内容液の遺伝子解析をすることが、卵巣組織を摘出することなく腫瘍の良悪性を診断する補助になりうると予想される。将来、この方法が、妊娠を希望する患者に対する卵巣腫瘍の取り扱いについて、新たな指針を導く可能性があると考えられる。

以上のように、本論文は、妊娠を希望する患者に対する卵巣腫瘍の取り扱いについて、新たな解決策を導くことに大きく寄与することが期待される。よって、審査員一同は本論文が高知大学博士 (医学) に相応しい価値あるものと判断した。