

ATRA はすでに急性前骨髄球性白血病に対する標準的治療薬として使用されており、内服可能という点と安全性の点でより有用であり、今後 ATRA が ATL の新たな治療戦略の一つとして組み入れられる上で合理的根拠をあたえるものであり、以上の点から本研究成果は医学博士の学位を授与するに値するものと判断される。

氏 名	上 田 晴 彦 <small>うえ た はる ひこ</small>
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 6 8 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Microsatellite Status and Immunohistochemical Features of Ovarian Clear-cell Carcinoma (卵巣明細胞腺癌におけるマイクロサテライト領域の遺伝子不安定性と免疫組織学的特徴)
論文審査委員 (主 査)	教授 星 合 昊
	(副主査) 教授 戸 村 隆 訓
	(副主査) 教授 福 岡 正 博

論文内容の要旨

【目的】

卵巣明細胞腺癌は化学療法抵抗性の予後不良な上皮性卵巣癌として知られているが、その遺伝学子的特徴はいまだ不明である。そこで癌細胞の化学療法抵抗性因子とされるDNA修復遺伝子異常に注目し、卵巣明細胞腺癌における microsatellite instability (MSI) および DNA mismatch repair-related protein 発現、p53 発現について検討を行った。

【方法】

1988年から2003年までに手術摘出組織の研究使用の承諾が得られた24症例の明細胞癌を対象とし、National Cancer Institute consensus primer (NCI-CP markers: mono-, dinucleotide repeat) および tri-, tetranucleotide repeat marker を用いて MSI の検討を行った。また免疫組織学的染色から *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*, *MSH3*, *p53* 発現について検討し、MSI 症例については PCR-SSCP を用いた *p53* mutation の検討を加えた。

【結果】

卵巣明細胞腺癌においては24例中9例(37.5%)にMSIが認められ、2例がNCI-CP markerで認識されるmononucleotide repeat MSIであり、他の7例(29.2%)はすべてtrinucleotide repeat 選択性のMSI (MSI-TR)であった。さらにmononucleotide repeat MSI例は全例*hMLH1*発現の陰性化が認められたが、MSI-TR例では4例(57.1%)に*MSH3*の発現陰性化が認められ、*hMSH2*, *hMSH6*, *p53*発現には異常を認めなかった。

【結論】

卵巣明細胞腺癌における化学療法抵抗性は選択的MSI-TRの発現と関連する可能性が示唆され、選択的MSI-TRには*MSH3*の発現異常が関与するものと推測された。今後プロモーター領域のメチル化を含むより詳細な*MSH3*の解析が必要であると思われる。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2005年 月 日 公表予定	出版物名 Anticancer Research (Vol. 25 No. 5)
	公 表 内 容	2005年 月 日 発行予定
	全 文	

論文審査結果の要旨

審査論文「卵巣明細胞腺癌におけるマイクロサテライト領域の遺伝子不安定性と免疫組織学的特徴」では、化学療法抵抗性であり予後不良とされる表層上皮性間質性悪性卵巣腫瘍の一型である卵巣明細胞腺癌について mononucleotide repeat microsatellite marker、dinucleotide repeat marker に加えて6種類の trinucleotide repeat marker、5種類の tetranucleotide repeat marker を用いてマイクロサテライト領域遺伝子不安定性 (microsatellite instability: MSI) の検討並びに DNA mismatch repair system 関連遺伝子である *hMSH2*, *hMLH1*, *hMSH6*, *MSH3* 遺伝子蛋白の発現と *p53* 遺伝子蛋白発現の検討を行い、卵巣明細胞腺癌においては通常 MSI の判定に用いられる mononucleotide repeat microsatellite marker 及び dinucleotide repeat microsatellite marker では検出されない選択的3塩基反復領域における MSI の出現が特徴的異常であることが報告された。さらにこの選択的3塩基反復領域における MSI の出現に関しては *MSH3* 遺伝子の異常が密接に関連する事実をも報告された。

これまでの癌組織におけるマイクロサテライト領域遺伝子不安定性は、遺伝性非腺癌性大腸癌や色素性乾皮症等の遺伝性・家族性癌を中心に検討が行われてきたが、本論文によって DNA mismatch repair system の異常に起因するマイクロサテライト領域遺伝子不安定性は、散発性癌においても重要な役割を果たしている事実が示され、さらに遺伝性・家族性癌の診断に用いられている mononucleotide repeat microsatellite marker 及び dinucleotide repeat microsatellite marker では検出されない特徴的なマイクロサテライト領域遺伝子不安定性が存在する事実が確認された。

卵巣明細胞腺癌は臨床進行期1期の早期癌においても再発死亡例が認められ、さらに上皮性卵巣癌における標準的化学療法であるタキサン系抗癌剤と白金錯体系抗癌剤の併用化学療法に抵抗性を示す予後不良の卵巣癌であるため、卵巣明細胞腺癌の予後改善のため基礎・臨床の両面において多角的研究が行われている。

本論文によって報告された卵巣明細胞腺癌の分子生物学的特徴は、卵巣明細胞腺癌に対する将来的な遺伝子治療や molecular targeting therapy の可能性を示したものと考えられる。

今後 MSH3 遺伝子の DNA sequencing を含めた詳細な検討は必要であると考えられるが、卵巣明細胞腺癌における新規知見が示された論文であることから学位授与に値する研究論文であると判断する。

氏 名	大 瀧 小百合
学位の種類	博 士 (医学)
学位記番号	医 第 8 6 9 号
学位授与の日付	平 成 18 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Induction of odontoblasts from dental pulp cells followed by the formation of calcium and phosphate-rich nodules (歯髓細胞よりの象牙芽細胞誘導とそれに続くカルシウムとリンを多量に含む結節の形成)
論文審査委員 (主 査)	教 授 上 石 弘
(副主査)	教 授 濱 西 千 秋
(副主査)	教 授 松 尾 理