

論文内容要旨

論文題目

Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix

(子宮頸部の小細胞性神経内分泌細胞癌)

責任講座： 発達生体防御学 講座
(女性医学分野)

氏 名： Gabriela Mirei Ishida Foale

【内容要旨】

【目的】

子宮頸部の小細胞癌は比較的稀な腫瘍ではあるが、極めて高悪性の腫瘍であることとしばしば神経内分泌方向への分化を示すことがあるものとして知られている。そのため、小細胞性神経内分泌細胞癌と呼ばれることもある。しかし、神経内分泌方向への分化の定義が必ずしも一定していないため、従来小細胞癌あるいは小細胞性神経内分泌細胞癌と呼称されてきたものの中には雑多なものが含まれている可能性があった。そこで、私は神経内分泌方向への分化を確実に示す小細胞癌（以下、小細胞性神経内分泌細胞癌）の典型例に的を絞り、それらの特性を明らかにすることを目的とした。

【研究材料と方法】

小細胞性神経内分泌細胞癌の定義を、神経内分泌顆粒の存在と特異性の高い好銀性顆粒（グリメリウス染色）、クロモグラニン A（免疫染色）、シナプトフィジン（免疫染色）の 3 つのマーカーのうち少なくとも 2 つ以上明らか検出される小型の細胞からなる癌腫とした。この条件に合う 10 例を研究材料とした。これらについて、光学顕微鏡及び電子顕微鏡による形態学的分析とともに、アミン・ペプチドホルモンの検索は免疫染色により、ヒトパピローマウイルス (HPV) の検索は PCR-RFLP 法により、p53 遺伝子の変異の有無は PCR-SSCP 法及び直接シーケンスにより、ヘテロ接合性の消失 (LOH) はマイクロサテライト解析により調べた。

【結果】

5 例は主として燕麦細胞型小細胞よりなり、他の 5 例は主として中間細胞型小細胞よりなり、腫瘍の構成細胞型は半々であった。どちらの細胞型の場合も島状の増殖パターンを示すことが多く、主たる産生アミン・ペプチドホルモンはセロトニンとソマトスタチンであった。皮膚型神経内分泌細胞でみられるサイトケラチン 20 はいずれにも検出されなかった。10 例中 3 例は小型細胞のみからなる純型であったが、7 例は腺癌、扁平上皮癌あるいは頸部上皮内腫瘍を伴う混合型であった。純型の全てと腺癌を伴う混合型の 4 例に HPV18 型が検出された。他の型の HPV は検出されなかった。p53 遺伝子の変異は僅か 1 例に検出されたのみであり、また LOH の頻度も低かった。

【結論】

子宮頸部の小細胞性神経内分泌細胞癌は、燕麦細胞型あるいは中間細胞型の小細胞よりなり、主として島状に増殖し、セロトニンあるいはソマトスタチンを産生するものと特徴づけられる。発生には HPV18 型の関与が強く疑われるが、他臓器の小細胞癌とは異なり p53 をはじめ癌抑制遺伝子系の直接的な関与は少ないことが示唆される。

平成 17 年 1 月 20 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： Gabriela Mirei Ishida Foale

論文題目： Small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix.

(子宮頸部の小細胞性神経内分泌細胞癌)

審査委員： 主審査委員

青柳 優



副審査委員

内藤 輝



副審査委員

富田 善孝



審査終了日：平成 17 年 1 月 6 日

【 論文審査結果要旨 】

子宮頸部小細胞癌は稀な腫瘍であり、極めて悪性度が高くしばしば神経内分泌方向への分化を示すことがあるため小細胞性神経内分泌細胞癌と呼ばれることもあるが、神経内分泌方向への分化の定義は必ずしも一定でない。そこで申請者は、子宮頸部小細胞性神経内分泌細胞癌の特性を明らかにすることを目的に、形態学的、ウイルス学的検索、および遺伝子検索により検討した。

神経内分泌顆粒の存在を示す好銀性顆粒、クロモグラニン A、シナプトフィジンの 3 つマーカーのうち 2 つ以上に陽性所見を示す子宮頸部小細胞癌 10 例の手術時摘出材料を対象として、(1)光顕、および電顕による形態学的解析、(2)アミン・ペプチドホルモンの検索 (免疫染色)、(3)ヒトパピローマウイルス (HPV) の検索 (PCR-RFLP 法)、(4)p53 遺伝子変異の検索 (PCR-SSCP 法、および直接シーケンス)、(5)ヘテロ接合性の消失の検索 (マイクロサテライト解析) を行った。

その結果、子宮頸部小細胞癌は燕粒細胞型あるいは中間細胞型の小細胞よりなり、主として島状に増殖し、セロトニンあるいはソマトステチンを産生するものと特徴づけられ、発生には HPV18 型の関与が強く疑われるが、サイトケラチン 20 は検出されず、p53 など癌抑制遺伝子系の直接的関与は少ないなど、他臓器の小細胞癌と異なる免疫組織学的・遺伝子学的な特徴を有するものであることが判明した。

本研究は、子宮頸部小細胞性神経内分泌細胞癌の免疫組織学的特性、および遺伝子学的特徴について初めて明らかにしたものである。研究計画および方法は研究目的を追求するのに適切であり、得られた結果は明確で考察も十分であることが認められた。従って、本審査委員会は Gabriela Mirei Ishida Foale 氏が博士 (医学) の学位を受けるに値するものと判定した。