

論文内容要旨

論文題目

卵巣癌における WT1 遺伝子と臨床的特徴の関連

責任講座： 産科婦人科学 講座
氏 名： 劉 志洋

【内容要旨】 (1,200 字以内)

卵巣癌は最も致命的な女性悪性腫瘍の一つまたは婦人科腫瘍のうちでも主に死亡の疾患である。卵巣癌進行期の患者における手術による腫瘍摘出術後、それに引き続くプラチナとパクリタキセルを基づいて 1st line 術後化学療法を標準治療とした。初回治療の経過中、再発が多く、再発時の化学療法に抵抗性で治療が困難を示す、再発後の治療法を報告されていない。よって、卵巣癌に対する新たな治療法を必要とする。Wilms'tumor1(WT1)は当初にウィルムス腫瘍癌、少児の腎癌の抑制遺伝子として見つかった、しかし、近年の研究で WT1 は癌遺伝子の働きによる卵巣癌及びほかの癌で高頻度に発現された、それだけでなく、WT1 の高発現は白血病、乳癌、生殖細胞腫瘍、頭頸部扁平細胞癌及び卵巣癌などの悪性度、予後と関連を報告された。さらに National Cancer Institute は WT1 が最も優先性癌抗原を評価されており、WT1 は卵巣癌の新たなバイオマーカーとして注目されている。そこで今回我々は、卵巣癌患者における WT1 の発現と臨床背景、予後との関連を検討し、また、WT1 は卵巣癌細胞株の増殖能、浸潤能に与える影響を評価することを目的とした。対象は、当科で初回手術を行い組織学的に卵巣癌および卵管癌と診断された患者 63 例とした。方法は、手術時摘出検体の一部を採取し、RNA 抽出後 cDNA を合成し、Real-time RCR 法にて WT1 遺伝子の発現を定量化し、WT1 mRNA のコピー数は進行期、リンパ節・大網転移、腹水産生、予後との関連を検討した。結果は、対象症例の WT1 mRNA のコピー数の中央値は 53.94(range=2.135-32,257)でした。WT1 mRNA 発現量は III 期(p<0.01)、IV 期(p<0.05)の症例で I 期に比較して発現量が増加していた。さらにリンパ節 (p<0.001)・大網転移陽性(p<0.001)、腹水産生のある(p<0.05)症例で、それぞれを認めない症例に比較して WT1 遺伝子の発現量が有意に増加していた。予後に関しては再発の有無による WT1 遺伝子の発現量の違いは認めた(p<0.05)。無病生存期間については、WT1 遺伝子発現量の低い患者症例で高い症例に比較して、予後不良であることを認めた、一方、全生存期間については統計学的な有意差を認めなかった。また、in vitro の実験としてレンチウイルスを用いて卵巣癌細胞株に WT1 遺伝子を過剰発現させたところ、卵巣癌細胞の増殖能と浸潤能が著しく増強した。これらの結果より、結論は、Real-time quantitative PCR を用いて、卵巣癌では WT1 遺伝子の発現量が高いと悪性度の高い臨床的特徴の関連があった、また、WT1 mRNA の高発現量は無病生存期間の中央値に与える影響を示すことが明らかになって、予後不良因子となる可能性が示唆された。

平成 27年 1月 16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 : 劉 志洋

論文題目 : 卵巣癌における WT1 遺伝子と臨床的特徴の関連

審査委員 : 主審査委員

根本 建二



副審査委員

永瀬 智



副審査委員

本郷 誠治



審査終了日 : 平成 27年 1月 16日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

WT1遺伝子は、小児の腎腫瘍 Wilms' tumor の原因遺伝子として単離された遺伝子で、細胞の増殖、分化に重要な役割を果している。Wilms' tumor以外にも、白血病、乳癌、頭頸部癌などで過剰発現しており、治療標的として有効性の高い癌抗原として注目されているが、卵巣癌でも過剰発現が報告されている。

本研究では、卵巣癌患者におけるWT1の発現と臨床的背景、予後との関連を検討し、さらにin vivoでWT1の過剰発現が卵巣癌細胞の増殖能、浸潤能に与える影響を検討、多角的にWT1発現と卵巣癌の悪性度の関連を検討している。

臨床例の検討では、WT1のmRNAの発現量は進行例(病期)、リンパ節転移症例、大網転移腹水症例、再発例で有意に発現が上昇しており、悪性度との関連性が強く示された。予後に関してはWT1mRNAの発現量が低い症例では、高い症例に比較して無病生存期間は有意に長かった($p < 0.05$)。

In vitroの実験では、WT1を過剰発現させた卵巣癌細胞では、対照細胞と比較して細胞増殖能と浸潤能が著しく増強され、臨床的検討と同じく、悪性度との相関が強く示された。

本研究ではWT1遺伝子と卵巣癌の病態、悪性度とが関連することを臨床・基礎の両面から証明しており、十分学位に値すると判定する。一方で、論文に多少の誤り、プレゼンでの説明不足もあり、最終試験までに訂正することが求められた。