慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Specific Expression of Hepatocyte Nuclear Factor-1β in the Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma and its Application to Cytological Diagnosis
Sub Title	卵巣明細胞腺癌におけるHepatocyte Nuclear Factor-1βの特異的発現と細胞診診断への応用
Author	東口, 敦司
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.27-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0027

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Specific Expression of Hepatocyte Nuclear Factor-1β in the Ovarian Clear Cell Adenocarcinoma and its Application to Cytological Diagnosis

（卵巣明細胞腺癌におけるHepatocyte Nuclear Factor-1βの特異的発現と細胞診診断への応用）

東　口　　敦　司

内容の要旨

卵巣癌の代表的組織型である明細胞腺癌では、他の組織型と異なり早期であっても予後不良であることが知られており、腹水中への癌細胞の出現は卵巣癌の予後不良因子の一つとなっていることから、その診断的意義は重大である。これまでに、我々の研究グループはDNA microarrayを用いて明細胞腺癌におけるhepatocyte nuclear factor-1β（HNF-1β）の組織型特異的発現を示してきた。本研究では、卵巣癌手術検体におけるHNF-1βの発現を検索し、さらに細胞診標本を用いてHNF-1βが明細胞腺癌の細胞診診断マーカーとして応用可能であるかを検討した。

まず、定量PCR法および免疫組織化学的手法により卵巣癌手術検体55例におけるHNF-1βの発現を検索した。mRNAおよびタンパク発現の両者について、HNF-1βは非明細胞腺癌（漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌）と比較して明細胞腺癌において有意に高発現していた（$P<0.05$）。また、パラフィン包埋切片におけるHNF-1βの発現は主として明細胞腺癌細胞の核内に均一に認められ、類内膜腺癌細胞にわずかに発現が認められたほかには背景に見られる間質細胞や非明細胞腺癌細胞にはほとんど認められなかった。

次に、パパニコロウ染色によって陽性と判定された腹水細胞診標本60例におけるHNF-1βの発現を免疫細胞化学的に検索した。細胞診標本におけるHNF-1βの発現はパラフィン包埋切片と同様に主として明細胞腺癌細胞の核内に均一に認められ、明細胞腺癌以外の腺癌細胞にはほとんど認められなかった（$P<0.05$）。同一症例における組織標本と細胞診標本の抗HNF-1β抗体反応性は相関していた。統計学的に解析したところ、細胞診標本においても、HNF-1βは非明細胞腺癌に比べ明細胞腺癌において有意に高発現していたことが明らかとなった（$P<0.05$）。抗HNF-1β抗体を用いた免疫細胞化学的手法による明細胞腺癌検出の感度および特異度はそれぞれ0.955、0.921であった。

一方、反応性中皮細胞は時として癌細胞との鑑別が困難である。そこで、上述の手法によって明細胞腺癌細胞と反応性中皮細胞との鑑別が可能であるか否かを検討するため、卵巣明細胞腺癌由来培養細胞株RMG-Iと培養中皮細胞とを混合して作製した細胞診標本と、卵巣明細胞腺癌症例から臨床的に採取された陽性腹水細胞診標本に対し、抗HNF-1β抗体および中皮細胞に特異的なモノクローナル抗体HBME-1を用いた二重染色を施行した。その結果、抗HNF-1β抗体は明細胞腺癌細胞の核のみに陽性となりHBME-1反応陽性となる中皮細胞には全く反応しなかったことから、抗HNF-1β抗体によって明細胞腺癌細胞と中皮細胞は鑑別可能であった。

本研究の所見から、HNF-1βは明細胞腺癌に組織型特異的に高発現していることが明らかとなった。その発現は腹水中に出現した明細胞腺癌細胞でも維持され、非明細胞腺癌細胞ばかりでなく中皮細胞との鑑別にも有用であることから、HNF-1βは明細胞腺癌の細胞診診断マーカーとして応用可能であることが明らかとなった。

論文審査の要旨

婦人科悪性腫瘍の中でも最も予後不良な卵巣癌の中のうち、明細胞腺癌は抗がん剤に抵抗性であるため早期であっても予後不良である。その一方で、早期の卵巣癌では腹水中への癌細胞の出現は予後不良因子の一つであることから、卵巣癌、殊に明細胞腺癌症例における腹水細胞診の診断的意義は重大である。しかしながら、腹水中の癌細胞は変性が加わることがあるため通常パパニコロウ染色による組織型診断は困難な場合がある。さらに、腹水細胞診標本によく見られる反応性中皮細胞はその腫大した核やクロマチンの不整分布などの所見から癌細胞と誤認されやすい。こうした背景の中、DNAマイクロアレイを用いて、卵巣癌の中でも明細胞腺癌細胞株において高発現することが明らかにされた転写因子であるhepatocyte nuclear factor-1 beta（HNF-1β）が、明細胞腺癌に組織型特異的に高発現し、細胞診診断マーカーとしても応用可能であることを本研究において明らかにした。

審査では、明細胞腺癌の中でもHNF-1βの発現量に差があることについての考察が求められた。現時点における検討では、HNF-1βの発現量はグリコーゲンの発現量および予後との相関が認められ、明細胞腺癌の分化の指標となりうるとの考察が示された。続いて、明細胞腺癌のほかに類内膜腺癌でもわずかながらHNF-1βの発現が認められる理由について質問がなされた。両者とも子宮内膜症との合併が比較的高頻度に認められ、それぞれ子宮内膜症からの発癌の可能性が示唆されており、類似した性質を保持している可能性があると説明された。さらに、明細胞腺癌において、HNF-1βが組織型特異的に高発現するメカニズムについての説明が求められたことに対し、現在そのメカニズムは明らかにされていないが、CGHによって明細胞腺癌には組織型特異的にHNF-1βが座位する遺伝子座周辺領域における増幅が見出されたものの、実際にHNF-1βをコードする領域も増幅しているか否かについては現在検討中であると回答された。最後に、HNF-1βを細胞診診断マーカーとして臨床へ応用するにあたり、前方視的な研究が必要であるとの助言がなされ、今後の課題とされた。

以上のように、本研究はさらに検討すべき点を残しているものの、HNF-1βが明細胞腺癌において組織型特異的に高発現し、腹水細胞診における組織型診断マーカーとして応用可能であることを示したことから、卵巣癌の診断・治療に有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　産婦人科学　宵木　大輔
　　産婦人科学　吉村　泰典　　病理学　岡田　保典
　　先端医科学　河上　　裕
学力確認担当者：
　　審査委員長：吉村　泰典

試問日：平成19年 1月11日