

(様式4)

学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

氏 名 渡部 朱織 印

(学位論文のタイトル)

Role of Lamin A and emerin in maintaining nuclear morphology in different subtypes of ovarian epithelial cancer

(卵巢上皮性癌の異なる組織型の核形態維持におけるLamin Aとemerinの役割)

(学位論文の要旨)

【はじめに】核の形態維持には、核ラミナの構成タンパクであるLamin Aと内側核膜に局在するemerinが関与することが報告されている。これまで核膜タンパクと核の形状に関する研究は培養細胞を用いたものが多く、臨床検体を用いた報告は少ない。卵巢の上皮性悪性腫瘍には代表的な4組織型として、高異型度漿液性癌 (HGSCa)、明細胞癌 (CCCa)、類内膜癌 (EMCa)、粘液性癌 (MUCa) が存在するが、各組織型における核膜タンパク発現と核形態の相関関係について検討した研究報告は今までにみられていない。本研究の目的は、卵巢の上皮性悪性腫瘍の代表的な4組織型における核形状の画像解析による比較検討と、Lamin Aおよびemerinの発現と核形状因子(面積・周囲長・真円度)との関連の有無を明らかにすることである。【対象と方法】研究対象は、群馬大学医学部附属病院で外科的に切除された卵巢癌140症例である。140症例のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いて、4 μ mの厚さに薄切した標本作製した。まず初めにHE標本とWT-1、HNF1- β 、estrogen受容体、Cytokeratin 20、Vimentinの免疫組織化学染色を用いて各腫瘍の組織型の確定を行った(腫瘍組織型の内訳は、HGSCa:38例、CCCa:63例、EMCa:25例、MUCa:14例)。次にFeulgen染色およびLamin Aとemerinの免疫組織化学染色を行った。それらの標本のバーチャルスライドデータから任意の5か所を撮影し、その画像を核形状あるいは染色強度を解析できる画像解析ソフトで解析した。【結果】核の面積・核周囲長・真円度を計測した結果、EMCaの腫瘍細胞の核面積の平均値は、CCCaに比べて有意に小さいことがわかった($P=0.0009$)。また、平均核面積の標準偏差を用いて核の大きさのばらつきを評価したところ、EMCaではCCCaに比べて腫瘍細胞の核は有意に小さいことが示された($P=0.0006$)。Lamin Aの陽性核の比率と核の形状因子との相関は、CCCaとEMCaでは核の面積と正の相関がみられ(それぞれ $R=0.2855$ 、 $R=0.2858$)、CCCa、EMCa、MUCaでは核周囲長と正の相関がみられた(それぞれ $R=0.2409$ 、 $R=0.4054$ 、 $R=0.2370$)。他方、HGSCaとEMCaでは核の真円度との間に負の相関が認められた(それぞれ $R=-0.2079$ 、 $R=-0.3707$)。また、emerinの陽性率と核形状の諸因子との相関は、HGSCaでは真円度と正の相関があり($R=0.2673$)、CCCaでは核面積と正の相関を認めた($R=0.3310$)が、他の因子との相関はいずれもみられなかった。【考察】本研究の結果から、4組織型間で核の形状を比較した場合には、EMCaは最も核が小さく、核の大小不同が軽度であり、CCCaでは大型の核や核の大小不同性も目立つことが明らかとなった。

CCCaでは核の大小不同は部分的かつ稀な所見として文献上は記載されていたが、4組織型間の中では比較的核の変化が目立つ腫瘍である可能性が示唆された。また、核膜タンパク発現の解析では、核形状維持にはemerinの発現よりもLamin Aの発現が強く寄与していることが示唆された。しかし、核膜タンパクと核形状との相関関係は組織型ごとに様々なパターンを呈しており、卵巣上皮性悪性腫瘍の中でも組織型によってLamin Aとemerinの核形状維持への寄与度は異なると考えられた。