



Ovarian malignant mixed mesodermal tumor producing the free form of the β -subunit of human chorionic gonadotropin

東田, 太郎

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2003-04-09

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2689

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002689>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

【 168 】

氏名・(本籍) 東田太郎 (兵庫県)

博士の専攻分野の名称 博士(医学)

学位記番号 博ろ第1876号

学位授与の要件 学位規則第4条第2項該当

学位授与の日付 平成15年4月9日

【 学位論文題目 】

Ovarian malignant mixed mesodermal tumor producing
the free form of the β -subunit of human chorionic gonadotropin
(卵巣悪性中胚葉性混合腫瘍における遊離型ヒト絨毛性
ゴナドトロピン β サブユニットの產生)

審査委員

主査教授 丸尾 猛

教授 守殿 貞夫

教授 横崎 宏

1. 緒言

卵巢から生じる卵巣悪性混合型中胚葉性腫瘍 malignant mixed mesodermal tumor (以下 MMMT) は治療の如何に関わらず予後不良である。我々はヒト総毛性ゴナドトロピンの遊離型 β サブユニット human chorionic gonadotropin β -subunit (以下 hCG β) を産生する極めて稀な卵巣 MMMT を経験した。そこで、患者血清中遊離型 hCG β の腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を明らかにする目的で、その質的分析を行い、さらに、腫瘍組織内局在態度を免疫組織化学的に調べ、その遺伝子発現についても検討を加えた。

2. 成績

患者は分娩既往歴のある 54 才の女性で、1 カ月持続する下腹部膨満感を主訴に近医受診し、下腹部腫瘍を指摘され、精査加療目的で 1995 年 6 月兵庫県成人病センターに紹介となった。磁気共鳴画像診断 magnetic resonance imaging (MRI) 所見では、充実性及び囊胞性成分が混在する両側性卵巣腫瘍と診断され、腹水貯留を認めた。

入院時の血清腫瘍マーカー所見では、CA125 : 717U/ml (正常範囲 35U/ml 以下)、hCG β : 46ng/ml (正常範囲 0.1ng/ml 以下)、 α -fetoprotein (AFP) : 264.2ng/ml (正常範囲 10ng/ml 以下) が高値を示したが、CEA (1.4ng/ml) と CA19-9 (6.0U/ml) は正常範囲内であった。

開腹時所見では、腫瘍は両側の卵巣から発生した充実性部分を含む多房性の囊胞性腫瘍 (右側 12×10cm、左側 8×7cm) であり、腹膜と腸間膜の表面に広範囲に播種、浸潤しており、卵巣癌 IIIC 期 (FIGO 病期) と診断された。貯留していた腹水 2800ml の細胞診は陽性であった。単純子宮全摘出手術、両側附属器摘出手術、骨盤内及び傍大動脈リンパ節郭清術を施行し、肉眼的残存腫瘍は直径 0.5cm 以下となった。

病理学的所見では、腫瘍組織は癌性成分と肉腫性成分の両者から構成されていた。前者は類内膜腺癌、後者は粘液腫および軟骨腫様の悪性組織像を認め、卵巣 MMMT と診断した。トロホblastや卵黄囊組織は確認されなかった。

術後追加療法として、シスプラチニン (CDDP)、アドリアマイシンとシクロホスファミドを併用した化学療法 (CAP 療法) を 6 コース施行し、CA125、hCG β 、AFP の血清濃度は正常化した。病巣確認のために再開腹術を施行するも再発所見は認めず、外来管理となった。しかし、1996 年 9 月 (術後 15 カ月) より、hCG β と CA125 の血清中濃度の上昇と腹水の貯留が認められ、再度 4 コースの CDDP+塩酸イリノテカシン (CPT-11) と 1 コースのエトボシド (VP-16) +カルボプラチニン (CBDCA) による計 5 コースの化学療法を施行したが、胸水貯留と腹部腫瘍を発症し、1997 年 7 月 (術後 25 カ月) に死亡した。臨床経過中、hCG β 血清濃度の推移は臨床的病像をよく反映していた。

血清 hCG β の測定は、 α 、 β 2 つのサブユニットから構成される intact hCG と、free hCG β の各々に特異的に反応する二種類の酵素免疫測定法 enzyme immunoassay (以下 EIA) 法を用いた。患者血清を Sephadex G-100 のカラムにより分画した後、各分画を EIA で測定

し hCG β の質的分析を行った結果、患者血清中に含まれる hCG β は intact hCG ではなく、free hCG β であることが判明した。

免疫組織化学染色には Dako 社 (Carpinteria, CA, USA) の LSAB キットを使用し、ストレプトアビデン/ビオチン法により、ホルマリン固定パラフィン切片を染色に供した。その結果、CA125、ケラチン、early membrane antigen (EMA)、CEA、AFP の局在は癌成分に認められたのに対して、ビメンチンと hCG β は腺癌上皮には観察されず、肉腫成分に認められた。

hCG の α 、 β 2 つのサブユニットの mRNA の発現は、reverse transcription-polymerase chain reaction (以下 RT-PCR) 法で検討した。Strauss らの報告に準じて、3 種類のプライマー A、B、C にて hCG β -1、-2、-3、-5、-7、-8 由来の cDNA を増幅し、コントロールとして、1000 倍希釈した胎盤由来の cDNA を使用した。hCG β -3、-5、-7、-8 の cDNA はプライマー A と C により 540-bp の断片として増幅され、hCG β -1、-2 の cDNA はプライマー B と C によりそれぞれ 244-bp と 410-bp の断片に増幅された。また、hCG α の cDNA は 502-bp の断片として増幅された。これらの成績より、腫瘍組織での hCG β -1、-2 mRNA の明瞭な発現と同時に、hCG α -mRNA の発現が明らかとなった。しかし、患者血清中 hCG α 蛋白は検出感度以下であった。

3. 考察

MMMT による hCG β の異所性産生は極めて稀である。我々の文献検索では、免疫組織化学検査により hCG β の発現が確認されているのは、わずか 1 例の卵巣原発 MMMT の報告のみである。通常、hCG β の異所性産生は上皮癌腫のトロホblast分化と関連するとされるが、今回の症例における hCG β の局在は肉腫性間質部に観察された。なお、肉腫による hCG β の産生例は、過去 2 つの症例が報告されているに過ぎない。しかも、本患者の血清中で検出された hCG β は、妊娠血清での主成分である intact hCG ではなく free hCG β であった。

さらに、MMMT による hCG β の産生を確認するために、RT-PCR 法を用いて hCG 遺伝子の発現を調べた。hCG α 遺伝子は単一であるが、hCG β 遺伝子は 19 番染色体タンデムに配置する 7 つ遺伝子の存在が知られている。本研究では、これらの hCG β 遺伝子のうち、活動遺伝子とされる 6 遺伝子 (hCG β -1、-2、-3、-5、-7、-8) の発現を調べた。その結果、コントロールとした胎盤では、hCG β -3、-5、-7、-8 の活発な発現を認めたのに対して、本患者の MMMT 細胞では hCG β -1、-2 の強い発現を認めた。hCG β -1、-2 の予想アミノ酸配列では hCG β 蛋白を産生しないとする報告もあるが、本患者血清中には高濃度の free hCG β が検出された。このような MMMT 細胞と胎盤組織での hCG β 遺伝子発現の相違は、肉腫あるいは非総毛細胞における異所性産生の特異性を示唆するものかも知れない。

本症例による腫瘍抗原産生のもう一つの特異な点は血清 AFP 濃度の異常な上昇である。 AFP を産生する卵巣腫瘍としてはヨークサック腫瘍がよく知られている。しかし、本腫瘍

組織内には卵黄囊成分を認めず、AFP の局在は類内膜腺癌細胞の細胞質内に観察された。
MMMT による AFP 産生はきわめて稀な現象で、過去わずか 1 例の報告でも本症例と同様に、
AFP の局在は肉腫部分ではなく癌部分に認められている。

卵巣の MMMT の予後は、極めて不良であり、Ⅲ 期と Ⅳ 期の治療例の平均生存期間は僅か 9.5 カ月と報告されている。我々の患者では、広汎手術と補助化学療法を初回治療として施行し、一時的には緩解が得られたが、診断後 25 カ月目に死亡した。患者の臨床経過中、free hCG β の血清濃度は臨床経過を良く反映し、卵巣 MMMT に対する治療効果をモニターする上で有用な指標となった。卵巣 MMMT における free hCG β の異所性産生のメカニズムを mRNA 転写レベルで明らかにしたのは世界的に初めてであり、free hCG β が卵巣 MMMT において、重要な分子生物学的指標となる可能性が示唆された。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 1878 号	氏名	東田 太郎
論文題目	<p>Ovarian malignant mixed mesodermal tumor producing the free form of the β-subunit of human chorionic gonadotropin</p> <p>卵巣悪性中胚葉性混合腫瘍における遊離型ヒト総毛性ゴナドロビン β サブユニットの産生</p>		
審査委員	主査 丸尾 猛 副査 守殿 貞夫 副査 橋崎 元		
審査終了日	平成 15 年 3 月 17 日		

（要旨は 1,000 字～2,000 字程度）

我々はヒト総毛性ゴナドトロピンの遊離型 β サブユニット human chorionic gonadotropin β -subunit (以下 hCG β) を産生する、極めて稀な卵巣悪性混合型中胚葉性腫瘍 malignant mixed mesodermal tumor (以下卵巣 MMMT) を経験した。今回、患者血清中の free hCG β の腫瘍マーカーとしての臨床的有用性を明らかにする目的で、その質的分析を行い、さらに腫瘍組織内局在態度を免疫組織化学的に調べ、その遺伝子発現について検討を加えた。

患者は 54 才の女性で、術前の血清 hCG β : 46ng/ml (正常範囲 0.1ng/ml 以下) が高値を示し、術後病理学的所見にて、類内膜腺癌と、粘液腫及び軟骨腫様の悪性組織像を認め、卵巣 MMMT IIIc 期 (FIGO 病期) と診断された。

血清 hCG β の測定は、 α 、 β 2 つのサブユニットから構成される intact hCG と、free hCG β の各々に特異的に反応する、二種類の酵素免疫測定法 enzyme immunoassay (以下 EIA) 法を用いた。患者血清を Sephadex G-100 のカラムにより分画した後、各分画を EIA で測定し hCG β の質的分析を行った結果、患者血清中の hCG β は Intact hCG ではなく、free hCG β であることが判明した。

免疫組織化学染色には Dako 社 (Carpinteria, CA, USA) の LSAB キットを使用し、ストレプトアビザン/ビオチン法にて行った結果、hCG β は肉腫成分に局在して発現することを認めた。

hCG の α 、 β 2 つのサブユニットの mRNA の発現は、reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法で検討した。Strauss らの報告に準じ、3 種類のプライマー A、B、C を用いて hCG β -1、-2、-3、-5、-7、-8 由来の cDNA を増幅し、コントロールには、1000 倍希釈した胎盤由来の cDNA を使用した。

その結果、腫瘍組織での hCG β -1、-2 mRNA の明瞭な発現とともに、hCG α -mRNA の発現が明らかとなった。しかし、患者血清中 hCG α 蛋白は検出感度以下であった。

術後に化学療法を施行したが緩解憎悪を繰り返した後、術後 25 ヶ月で死亡した。臨床経過中、free hCG β 血清濃度の推移は臨床的病像を良く反映し、free hCG β が卵巣 MMMT において重要な分子生物学的指標となる可能性が示唆された。

本研究は malignant mixed mesodermal tumor 卵巣悪性混合型中胚葉性腫瘍における free hCG β の異所性産生メカニズムを mRNA 転写レベルで初めて明らかにしたものであり、新しい知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって本研究は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。