

田代浩徳 先生(熊本大学医学部附属病院

地域専門医療推進学寄附講座 特任准教授／婦人科 副科長)

本邦における上皮性卵巢癌(卵巢癌)の罹患数ならびに死亡数は、増加の一途を辿り、現在、婦人科癌死亡の第1位である。その治療は手術療法を基本とし、化学療法を併用していくことにある。しかし、卵巢癌には多彩な組織型が存在し、各々に抗がん化学療法の反応が異なり、また頻回の治療による耐性の出現を余儀なくしている。他臓器の悪性腫瘍では分子標的薬の開発が急速に進んでいる中、卵巢癌ではこの開発には至っておらず治療成績の向上がみられていない。これは、腹腔内の不可視領域に発生する卵巢癌の発癌過程が未だブラックボックスの中にあり、その研究が混沌の中にあるためである。これらの問題を念頭に置きながら、研究の軌跡として卵巢癌の発生母地と発癌のメカニズムについて述べ、最近のパラダイムシフトとも言える新たな提唱についても触れる。

卵巢癌の発生母地は、卵巢を被覆する一層の表層上皮であると長く信じられてきている。われわれはヒト卵巢よりこの表層上皮細胞を採取し、Rb経路の抑制とhTERTの導入により、正常に近い染色体安定性の不死化細胞株を樹立した。これに卵巢癌で同定されてきたがん関連遺伝子を導入し移植することで、免疫不全マウスに腫瘍を形成させることに成功した。また、共同研究の中で、Cre/loxP systemを用いて、マウスの卵巢表層上皮のみを選択的に遺伝子改変させる手法、あるいは、幹細胞マーカーのひとつであるEpCAMに着目し、マウス卵巢よりこの陽性細胞を抽出し遺伝子導入を行う手法により、卵巢癌を発症するモデルマウスを作製した。これらの卵巢癌モデル実験システムによって、卵巢表層上皮細胞からの発がんを実験的に証明してきた。

一方、欧米で家族性乳癌卵巢癌におけるBRCA1/2のキャリアの症例に卵巢癌発症の予防目的で子宮付属器摘出術が行われるようになってきている。摘出標本の病理組織学的解析により、遺伝性卵巢癌の前癌病変が卵巢に近接する卵管采にみられることが報告され、卵巢漿液性腺癌の発生母地が卵管上皮であるという、これまでとは異なる概念が提唱された。さらには、卵巢癌の多彩な組織型の説明が、従来のsecondary Müllerian systemのmetaplasia説から、漿液性腺癌は卵管上皮由来、類内膜腺癌と明細胞腺癌は子宮内膜症由来、粘液性腺癌は転移性腫瘍といったimported diseaseの概念が案出されている。しかし、十分な検証がまだされていない現状では、臨床、病理、ならびに基礎研究のさまざまな側面より、未だ混沌の中にある卵巢癌を新たに見直していく必要があるといえる。