

## 総説

## 卵巣癌の起源と発癌

吉本賢史\*, 徳田葵\*, 柳沼裕二\*\*

## The origin and carcinogenesis of ovarian carcinoma

Masafumi Yoshimoto\*, Aoi Tokuda\*, Yuji Yaginuma\*\*

**Key words:** ovarian cancer, cancer origins, carcinogenesis, genetics

受付日 2017年11月10日 採択日 2017年12月14日

\*熊本大学大学院保健学教育部 \*\*熊本大学大学院生命科学部 構造機能解析学

投稿責任者: 柳沼裕二 yaginuma@kumamoto-u.ac.jp

## I. はじめに

近年、我が国では生活様式の欧米化に伴って卵巣癌の患者数は増加し、毎年約1万人が罹患している。正常な卵巣は2~3 cmの臓器で骨盤腔の奥に位置するので、卵巣腫瘍は発症に伴う自覚症状に乏しく、そのため早期の発見が困難であり、卵巣癌患者の約70%が進行癌で発見される。国立がん研究センターがん対策情報センターによれば、卵巣癌の5年生存率は過去20年間で改善がみられず、2015年には4,676人が死亡している ([http://ganjoho.jp/reg\\_stat/statistics/stat/summary.html](http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html))。卵巣癌は極めて多様な組織型をもつ悪性腫瘍で、各々の組織型で大きく異なる発生起源と発癌に至る分子生物学的機序は、卵巣癌の正確な理解を困難にしている。また卵巣癌の生物学的態度や病理学的特性や臨床像は、組織型に大きく依存するため、卵巣癌の解明が未だなされていない現状では、卵巣癌の治療、特に進行癌症例に対する根治的治療が十分に効果を発揮していない。このような現状を改善するためには、卵巣癌の正確な分子生物学的発癌機序の理解に基づいた新薬の開発や早期発見を可能とするバイオマーカーの同定が必須である。そこで本稿では、卵巣癌の新たな分類と現在までに解明されている発癌機序について概説する。

## II. 卵巣腫瘍および卵巣癌の分類の変遷

卵巣は解剖学的、組織学的な構造に多様性がみられ、これを反映して他の臓器よりも多種多様な腫瘍が発生する。卵巣腫瘍の分類は、腫瘍の起源となる組織の同定によってなされるため、非常に複雑かつ多岐にわたる。卵巣腫瘍の病理分類は、組織発生を重視した国際分類 (WHO 分類) が広く用いられ、我が国でも WHO 分類と変換可能な組織分類 (卵巣腫瘍取扱い規約) が用いられている。従来の卵巣腫瘍取扱い規約では WHO 分類 (2003) に基づいて、卵巣腫瘍を表層上皮性・間質性腫瘍、性索間質性腫瘍、胚細胞腫瘍の3群に大別していた<sup>1)</sup>。なお、卵巣腫瘍の発生頻度は表層上皮性・間質性腫瘍が70%、性索間質性腫瘍が10%、胚細胞腫瘍が20%を占めている。

最近、表層上皮性・間質性腫瘍の大部分を占める漿液性癌のうち高異型度を示すものが、卵管采の卵管上皮細胞由来であることが明らかになった<sup>2)</sup>。このように卵巣腫瘍の発生に関して多くの病理学的・臨床的知見が蓄積されてきたことから、2014年に主に上皮性腫瘍のカテゴリーに大きな変遷を加えた WHO 分類 (2014) に改訂され、従来の卵巣腫瘍取扱い規約は WHO 分類 (2014) に準拠した「卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約」に改訂された。従来の規約では表層上皮性・間質性腫瘍の定義は、「卵巣表

表 1 上皮性卵巣癌の分類、発生源、発癌機序

旧規約	漿液性腺癌		類内膜腺癌	明細胞腺癌	粘液性腺癌
新規規約	高異型度 漿液性癌	低異型度 漿液性癌	類内膜癌	明細胞癌	粘液性癌
頻度	34%	5%	16%	23%	12%
組織起源	卵管上皮 卵巣表層上皮	卵管上皮 卵巣表層上皮	子宮内膜細胞 卵巣表層上皮	子宮内膜細胞 卵巣表層上皮	卵巣表層上皮 ブレンナー腫瘍?
前癌病変	STIC	境界悪性腫瘍	異型 子宮内膜症	異型 子宮内膜症	境界悪性腫瘍
分子生物学的 異常	<i>p53</i> 変異 BRCA1/2異常 染色体不安定性	<i>KRAS</i> 変異 <i>BRAF</i> 変異	<i>ERα</i> 過剰発現 <i>PI3KCA</i> 変異 <i>PTEN</i> 変異 <i>CTNNB1</i> 変異 <i>ARID1A</i> 変異 マイクロサテライト 不安定性	<i>HNF-1β</i> 過剰発現 <i>PI3KCA</i> 変異 <i>PTEN</i> 変異 <i>ARID1A</i> 変異	<i>KRAS</i> 変異 HER2過剰発現
化学療法への感受性	高い	中間	高い	低い	低い
Type I/II	Type II		Type I		

層上皮およびそれに由来する上皮から発生する腫瘍で、種々の割合の間質性成分とで構成される。」と記載されていたが、漿液性癌の一部が卵管上皮細胞由来であるという知見から、「表層上皮性・間質性」が「上皮性」のみの名称となり、間質性腫瘍は別項目に分類された。また改訂版の規約では、漿液性癌は低異型度と高異型度の2つに分けられ、組織発生の点から両者は基本的に別個の悪性腫瘍として位置づけられている<sup>3)</sup>(表1)。

このように卵巣癌の分類は過去10年間で大きく変化した。特に癌細胞の性格と遺伝子異常の特徴に基づいて、Kurmanらは卵巣癌を組織別にtype Iとtype IIに分類した発癌モデルを提唱した<sup>4)</sup>(表1)。Type I腫瘍には、低異型度漿液性癌、低異型度類内膜癌、粘液性癌、明細胞癌、悪性ブレンナー腫瘍が含まれる。このtypeの腫瘍は、良性の嚢胞腺腫や境界悪性腫瘍、あるいは子宮内膜症を前癌病変に、「adenoma-carcinoma sequence」に沿って発癌に至る。分子生物学的な特徴として、癌遺伝子*KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *HER2/neu*, *CTNNB1*等の活性化変異と、癌抑制遺伝子*PTEN*, *ARID1A*等の異常を高率に認めるが、*p53*変異は稀であることが挙げられる。一般的にtype I腫瘍の臨床的特徴は、細胞増殖が比較的緩やかで、診断時に腫瘍は卵巣内に限局し、早期のステージで発見される点である。しかし明細胞癌と粘液性癌に関しては早期発見が困難なため、現状ではtype II腫瘍より予後が悪い<sup>5)</sup>。

Type II腫瘍は、大部分の卵巣癌による死亡原因となっており、高異型度漿液性癌、高異型度類内膜癌、癌肉腫、未分化癌を含んでいる。これらの癌は、細胞増殖が旺盛で、進行したステージで発見されるため予後が悪い。Type II腫瘍は、前癌病変を経ない「*de novo*癌」と考えられてきたが、高異型度漿液性癌は卵管上皮細胞から生じたsecretory cell out-growth (SCOUT), serous tubal intraepithelial neoplasia (STIN), 漿液性卵管上皮内癌 (STIC; serous tubal intraepithelial carcinoma)を経て発生することが明らかになった。分子生物学的特徴はほぼ全ての症例で*p53*変異を認める点で、その結果、高率にゲノム不安定性・染色体不安定性が発癌過程で生じている。

### III. 卵巣癌の発生起源と分子生物学的異常

卵巣癌が種々の組織型を示す理由は、胎児期の卵巣の発生過程に見出すことができる。胎児期に体腔は中皮細胞によって覆われ、その中のある部分が漿膜上皮を形成し、卵巣の表層上皮となる。同様に中皮細胞はミューラー管(中腎傍管)を生じさせ、そこから卵管、子宮、膣が発生する。つまり卵巣表層上皮とミューラー管由来の臓器の発生起源は同一であるという概念(secondary Müllerian system)が提唱されている<sup>6)</sup>。そのため、卵巣癌の発生起源は、排卵の際に生じた傷から卵巣表層上皮が卵巣間質内へ陥入して形成される表層上皮性封入嚢胞(inclusion cyst)、

つまり「卵巣自身」であると従来から考えられてきた。細胞ストレスを受けた封入嚢胞細胞は遺伝子変異を蓄積し、やがて同一の発生源であるミュラー管由来の組織型 (卵管上皮、子宮内膜、子宮頸管腺等) に化生 (metaplasia) を起こすことで、多様な組織型を示す上皮性卵巣癌が形成されるとされてきた。実際、卵巣癌のうち、漿液性癌は卵管上皮に、粘液性癌は子宮頸管粘膜に、類内膜癌は子宮内膜腺に、明細胞癌は妊娠時の子宮内膜腺に、各々類似することが知られている。このように卵巣癌は、卵巣自体から発生すると従来から考えられてきたが、最近、一部の卵巣癌の発生源が、卵巣以外の組織、例えば卵管を構成する卵管采や卵巣子宮内膜症から発生し、二次性に卵巣と関係しているというパラダイムシフト的な説が提唱された<sup>7,8)</sup>。本稿では次に、大部分の卵巣癌を占める高異型度漿液性癌、低異型度漿液性癌、類内膜癌、明細胞癌、粘液性癌の発生源と分子生物学的異常について概説する。

#### 1. 高異型度漿液性癌の起源と発癌機序

高異型度漿液性癌は上皮性卵巣癌の約 34% を占める。癌細胞は乳頭状かつ充実性の腺腔を伴って増殖し、その大部分が診断時に腫瘍が卵巣を超えて進展している。この組織型は、奇怪な核を持つ巨大な腫瘍細胞や旺盛な細胞分裂が特徴で、低異型度漿液性癌との鑑別に利用される<sup>9)</sup>。

高異型度漿液性癌の発生源は、卵巣表層上皮に由来する封入嚢胞、つまり「卵巣自身」であると従来から考えられてきた。しかし 2001 年、*BRCA1/2* 胚細胞性変異を保有した女性の卵管采に生じた STIC の組織型が、高異型度漿液性癌のそれに類似すると報告された<sup>10,11)</sup>。その後、この所見を支持する複数の報告から、現在では 50~60% の散発性に発生する高異型度漿液性癌は、卵管に生じた STIC が二次性に卵巣に浸潤・転移することに由来すると考えられている<sup>12)</sup> (図 1)。また最近、不死化した卵管上皮細胞にいくつかの遺伝子を過剰発現することで高異型度漿液性癌を作り出すことに成功し、高異型度漿液性癌が卵管上皮由来であることが実験的にも証明された<sup>13)</sup>。

現在、高異型度漿液性癌の主な発癌過程は次のよ

うに考えられている (図 2)。卵管は卵巣から排卵される卵子を取り込むために、ラッパの口のように開いた卵管采が卵巣を包み込んでいる。卵管采は無数の小指状突起を有し、線毛細胞と非線毛細胞 (分泌細胞・釘細胞からなる) で構成されている。この卵管采の分泌細胞から、最初の変化として SCOUT が生じる。SCOUT は、*PAX2* や *PTEN* 発現減少等の異常が報告されているが、細胞増殖は盛んではなく、遺伝子不安定性もほとんど見られない<sup>14,15)</sup>。次に、SCOUT に *p53* 変異が生じると、*p53* タンパク質の分解が阻害されることで機能不活化 *p53* が細胞内に蓄積し、免疫染色で *p53* の過剰発現がみられる *p53* signature という段階になる<sup>2)</sup>。*P53* signature は、最低でも 12 個の細胞が *p53* 陽性で、かつ細胞増殖能が低い (*MIB-1* <10%) 状態と定義される<sup>2)</sup>。*P53* signature を示す SCOUT は、次第に細胞増殖能が亢進し、細胞・構造異型がみられる STIN (proliferative *p53* signature; 細胞増殖能が亢進した *p53* signature) へ進行する<sup>16)</sup>。STIN では、DNA 損傷時に損傷した DNA に集積する  $\gamma$ -H2AX の発現が特徴だが、これは *p53* 変異による DNA 損傷の蓄積を示している。STIN から進行した STIC は卵管上皮の分泌細胞のマーカー (*PAX-8*, *mucin 1*, *Stathmin 1*) が陽性を示し、*p53*, *MIB-1*, *H2AX* の高発現に加え、*p16* と *WT-1* 陽性所見が特徴である。また一部の STIC には *BRCA1/2* 異常が生じる (33~50%)<sup>17)</sup>。*BRCA1/2* は DNA 損傷時に *H2AX* によって DNA 損傷部位に集積し、細胞周期の S 期~G2 期に DNA 損傷を修復する。そのため *BRCA1/2* 異常は遺伝子変異の蓄積だけでなく、染色体不安定性や染色体異数性を招き、例えば *BRCA1/2* の胚性変異は家族性乳癌卵巣癌症候群の原因となり、乳癌発症リスクが 50~80%、卵巣癌発症リスクが 30~50% となる。通常、*BRCA1/2* 異常を生じた細胞は細胞死を起こすが、*p53* 変異を生じた STIC は細胞死を回避して生存・増殖を続ける。高異型度漿液性癌では、早期に *p53* 変異が生じ、その後 *BRCA1/2* 異常が生じることで染色体不安定性や DNA コピー数の異常を招き、癌細胞の多様性を生み出す<sup>18)</sup>。高異型度漿液性癌にみられるその他の遺伝子・シグナル経路の異常として The Cancer Genome Atlas (TCGA) は、67% に RB 経路異常、45% に *PI3K/Akt*,

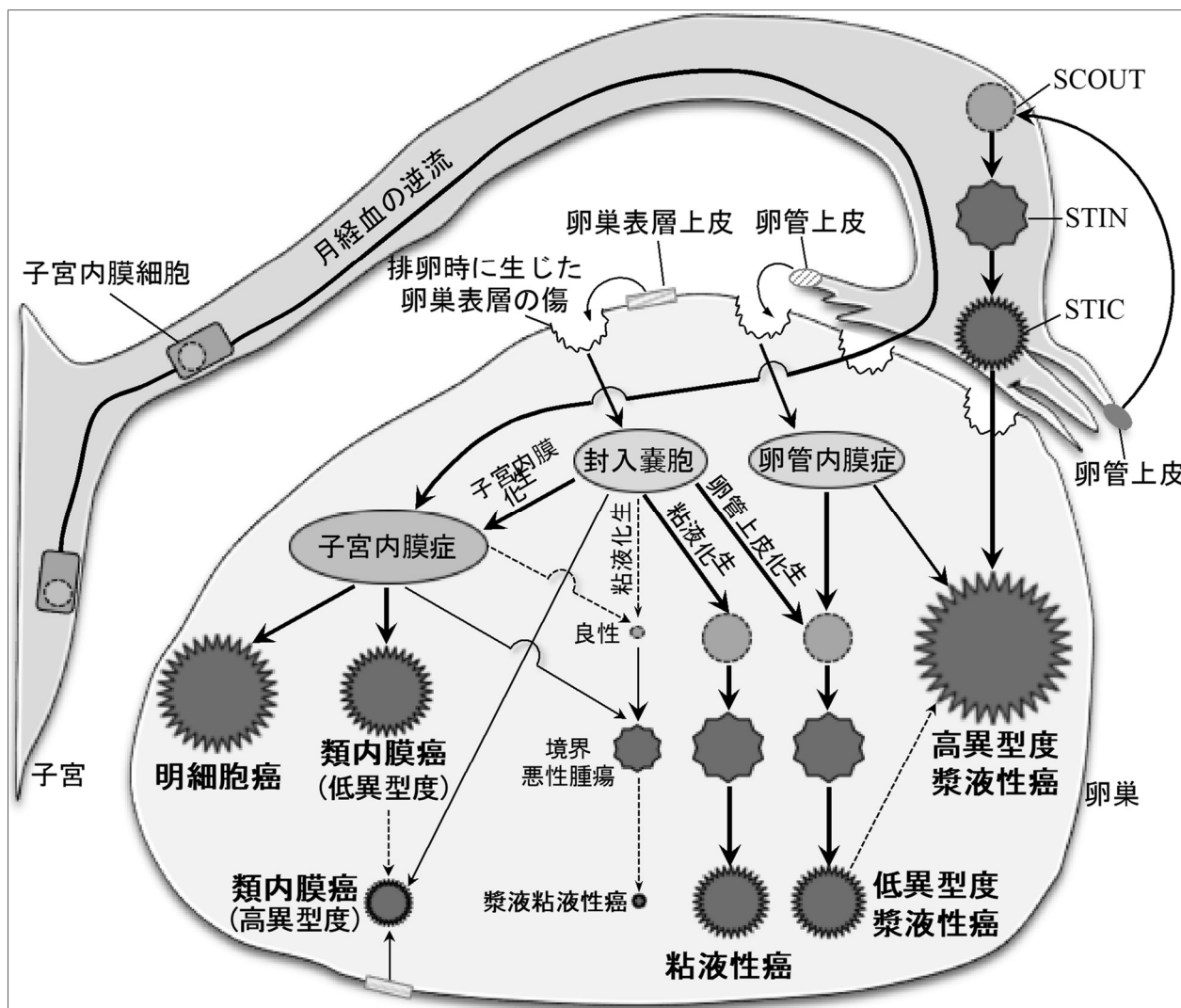


図 1 上皮性卵巢腫瘍の発生源：卵巢癌は、従来より卵巢自体から発生すると考えられ、その機序としては卵巢表層上皮が卵巢に生じた傷から卵巢内にこぼれ落ちてできた封入嚢胞が、化生を介して様々な組織型を示す機序が提唱されてきた。しかし最近、一部の卵巢癌の発生源が、卵巢以外の組織、例えば卵管を構成する卵管上皮細胞や子宮内膜細胞が由来となり、そこから二次性に卵巢癌が発生する説が提唱されている。

PI3K/RAS 経路異常、51%に相同組換え修復経路異常、22%に Notch 経路異常を報告した<sup>19)</sup>。

高異型度漿液性癌のその他の発癌機序に関しては、漿液性境界悪性腫瘍や低異型度漿液性癌から進行する機序や<sup>20)</sup>、後述する卵管内膜炎 (endosalpingiosis) から発生する機序が提唱されている (図 1)。卵管内膜炎の内部は、排卵の際に活性酸素を豊富に含んだ濾胞液の放出や炎症等の発癌に有利な微小環境下であり、さらに *p53* 変異が生じることで高異型度漿液性癌へ進行するという機序が考えられている<sup>7,8)</sup>。

## 2. 低異型度漿液性癌の起源と発癌機序

低異型度漿液性癌は上皮性卵巢癌の約 5%を占める。低異型度漿液性癌の大部分が診断時に卵巢内に限局し進行も緩徐で、高異型度漿液性癌よりも予後が良い<sup>21)</sup>。細胞異型は軽度~中等度で、核異型・核分裂像は高異型度漿液性癌に比べてはるかに乏しい。

従来より、封入嚢胞が卵管上皮へ化生し、漿液性腺腫、漿液性境界悪性腫瘍と病変が進展して低異型度漿液性癌に至ると考えられてきた。漿液性境界悪性腫瘍は、大きな腺管から徐々に小さな腺管に階層的に分枝する秩序立った増生を示す乳頭状腺管が特

徴である。微小乳頭状漿液性癌は漿液性境界悪性腫瘍がさらに進展した病変で、秩序立った分枝腺管から微小な乳頭状腺管の増生に取って代わる。実際に同一腫瘍内に漿液性腺腫、漿液性境界悪性腫瘍、低異型度漿液性癌が共存する症例が報告されている<sup>22)</sup>。

最近、低異型度漿液性癌の発生起源について様々な説が提唱されている (図 1)。一つは、卵巣表層上皮が、排卵の際に生じた傷から卵巣間質内へ陥入して形成された封入嚢胞が、卵管上皮化生を経る機序である。加えて最近、卵管内膜症から低異型度漿液性癌が発生する機序が提唱され、70%の漿液性癌が卵管内膜症と関係するという研究結果が報告されている<sup>12, 23)</sup> (図 1)。卵管内膜症は、排卵時に卵巣表層上皮が欠損した際に、卵管采から卵管上皮細胞が卵巣内へこぼれ落ちることで生じるため、卵管上皮細胞によって裏打ちされた封入嚢胞となる。また卵管内膜症は、卵巣表層上皮由来の封入嚢胞 (22%)と比較して、発生頻度は高い (78%)<sup>24)</sup>。これまでに、卵管内膜症が高頻度に漿液性境界悪性腫瘍に合併することや、悪性化した卵管内膜症が漿液性癌に合併することが報告されており、卵管内膜症は低異型度漿液性癌の発生に関与することが示唆されている<sup>25, 26)</sup>。これら卵管上皮化生を起こした封入嚢胞や卵管内膜症は、漿液性腺腫・漿液性境界悪性腫瘍を経て癌へと至るが、境界悪性腫瘍の段階で *BRAF*, *KRAS* 活性化変異は各々28%と33%にみられ、低異型度漿液性癌では各々33%と35%にみられる<sup>27)</sup>。また、*BRAF*, *KRAS* 活性化変異は漿液性腺腫の段階からみられるという報告もあり<sup>28)</sup>、これらの異常は境界悪性腫瘍の発生・進行と低異型度漿液性癌の発癌に重要な異常である (図 2)。さらに最近、低異型度漿液性癌では *TANK*, *PARP1*, *CDK2*, *PEAI5* といった遺伝子の発現異常が報告され、これらは活性化した *BRAF*, *KRAS* と共に *ERK*-*MAPK* 経路を活性化し、低異型度漿液性癌の発癌過程で細胞増殖の促進やアポトーシスの抑制に関与する<sup>29)</sup>。一方、*p53* 変異の頻度は、大部分の患者で検出される高異型度漿液性癌に対して、低異型度漿液性癌では8%にとどまり<sup>30)</sup>、染色体不安定性や DNA コピー数の異常もほとんどみられない<sup>31)</sup>。

### 3. 類内膜癌および明細胞癌の起源と発癌機序

類内膜癌は上皮性卵巣癌の約16%を占め、形態学的に子宮体部の内膜腺に類似することや、約50%の症例に認められる扁平上皮への分化を示す部分が特徴である<sup>9)</sup>。明細胞癌は上皮性卵巣癌の約24%を占めるが、これは西欧諸国の頻度 (上皮性卵巣癌の約5%にとどまる)と比べて高頻度であり、年々患者数は増加している。明細胞癌は形態学的には細胞質にグリコーゲンを貯留した淡明な細胞が特徴で、化学療法に対して高い抵抗性を示すため特に予後が悪い。

子宮内膜症は、類内膜癌および明細胞癌、頻度は低いが一部の境界悪性腫瘍の発生起源と考えられており<sup>32)</sup> (図 1)、日本の卵巣子宮内膜症患者 6,398 人を対象にした最長 17 年間の前方視的な調査では、子宮内膜症患者の 0.72%が卵巣癌 (組織型別の頻度は、類内膜癌 39%, 明細胞癌 35%, 漿液性癌 11%, 粘液性癌 9%)へ進行したことが報告された<sup>33)</sup>。子宮内膜症は、エストロゲン依存性に子宮内膜類似の組織が子宮腔内面以外の組織や臓器に異所性に現れ増生する疾患で、非妊女性の過去 40 年間の発症率は2%から20%に、不妊女性の過去 20 年間の発症率は10%から45%へ、いずれも急激に増加している<sup>34)</sup>。1925年に子宮内膜症が悪性転化するという報告<sup>35)</sup>がなされて以降、子宮内膜症が卵巣癌、特に類内膜癌と明細胞癌の発生起源であることを支持するエビデンスが報告されてきた<sup>33, 36)</sup>。本邦では1986年から2005年までの卵巣癌 315 例の後方視的調査において18例 (5.7%)に卵巣子宮内膜症の合併を認め、このうち14例は2001年から2005年までの最近5年間に集中しており、内膜症由来の卵巣癌は増加傾向にある<sup>37)</sup>。

子宮内膜症の発癌機序は、封入嚢胞が子宮内膜へ化生を起こす「体腔上皮化生説」<sup>38)</sup>や、約90%の女性で生じる月経時の月経血逆流の際に子宮内膜組織が卵管を通過して卵巣へ逆流し、異所性に着床することで発生する「子宮内膜組織移植説」<sup>39)</sup>が考えられている (図 1)。しかし、内膜症の発生に至る病態を1つの説では説明できないのが現状で、腹膜の内膜症は子宮内膜組織移植説によって発生し、卵巣の病巣は体腔上皮化生説や子宮内膜組織移植説によって発生するという発生臓器別に異なる機序を経て発生するという考えが提唱されている<sup>40)</sup>。子宮内膜症の

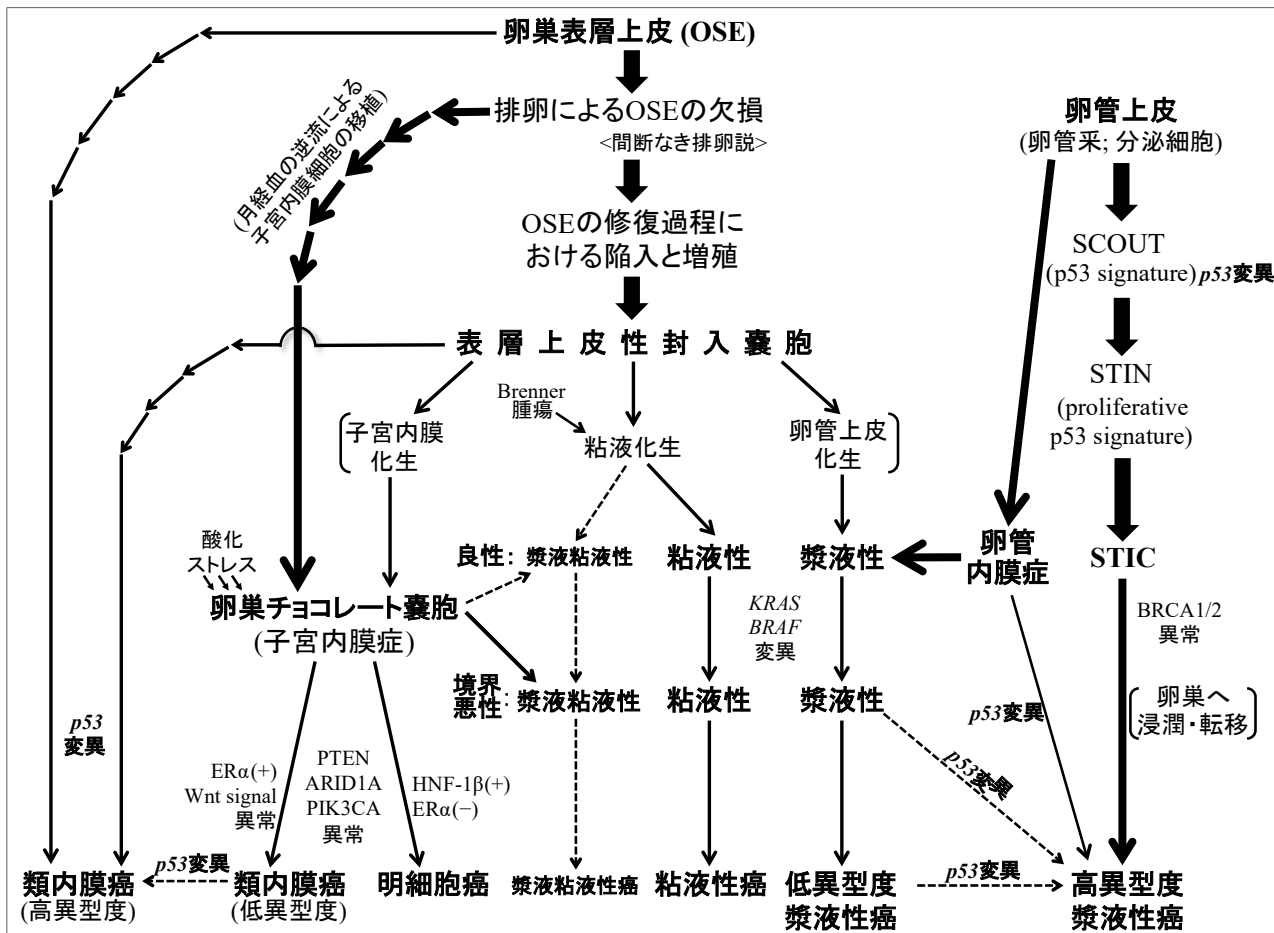


図 2 上皮性卵巣腫瘍の発生機序：卵巣腫瘍は単一な疾患ではなく、様々な組織型が混在した複雑な疾患で、その組織型ごとに発生機序も異なる。腺腫から境界悪性腫瘍を経て生じる低異型度漿液性癌と粘液性癌は、*KRAS*, *BRAF* 活性化変異を中心とした MAPK 経路の活性化が発癌に重要である。子宮内膜症を起源として発生する類内膜癌と明細胞癌は共通して *PTEN*, *ARID1A*, *PIK3CA* に異常がみられ、加えて類内膜癌ではエストロゲン受容体 (ER; estrogen receptor) の過剰発現と Wnt シグナルの活性化が、明細胞癌では *HNF-1β* の過剰発現が発癌に大きく関与する。また子宮内膜症からは、漿液粘液性境界悪性腫瘍を生じることもある。一方、これら type I 腫瘍とは異なり、高異型度漿液性癌や高異型度類内膜癌等の type II 腫瘍のほぼ全ての発癌過程で *p53* 変異が生じる。大部分の高異型度漿液性癌は、卵管上皮内癌 (STIC) が卵巣に浸潤・転移したもののだが、一部は低異型度漿液性癌や境界悪性腫瘍、卵管内膜症から進行すると考えられている。高異型度類内膜癌は、主に卵巣表層上皮 (OSE) や封入嚢胞から *de novo* に発生するが、一部は低異型度類内膜癌から進行する。

悪性転化を誘導し発癌に至る原因として、まず持続的なエストロゲン曝露が挙げられる。子宮内膜症組織内でのエストラジオールの増加<sup>41)</sup>や、エストロゲン受容体の発現増加<sup>42)</sup>、プロゲステロン作用の抑制 (プロゲステロンはエストロゲン刺激を抑制する機能をもつ)<sup>43)</sup>等が生じることで、子宮内膜症細胞が持続的にエストロゲンで刺激され、子宮内膜症の成長と悪性転化が引き起こされる。また、子宮内膜症が悪性転化を起こす原因として、月経血の逆流や子宮

内膜症組織内での出血の繰り返しの結果、子宮内膜症の内容液に蓄積した過剰な遊離鉄が挙げられる<sup>44)</sup>。子宮内膜症内の遊離鉄は、子宮内膜症を構成する細胞に高度の酸化ストレスや細胞傷害、DNA 損傷を引き起こし、悪性転化の原因となる<sup>45)</sup>。

これら子宮内膜症組織内の微小環境の影響に加え、様々な分子生物学的異常が子宮内膜症から類内膜癌・明細胞癌への悪性転化に関与する (図 2)。癌に近接する子宮内膜症、類内膜癌、明細胞癌にみられ

る共通した異常として、*PTEN* が位置する 10q23.3 の loss of heterozygosity (LOH; 各々 56.5%, 42.1%, 27.3%) や、*PTEN* 体細胞変異 (各々 20.6%, 20.0%, 8.3%)<sup>46)</sup>、*PTEN* の発現消失 (各々 60.0%, 38%, 37.5%)<sup>47, 48)</sup> が報告されている。また、*ARID1A* 体細胞変異 (各々 100%, 30%, 46%) や *ARID1A* の発現消失 (各々 100%, 42%, 31%)<sup>49-51)</sup>、*PIK3CA* 活性化変異 (各々 90%, 12%, 25%)<sup>52, 53)</sup> も高頻度に認められる。これら *PTEN*、*ARID1A*、*PIK3CA* の異常は、子宮内膜症から類内膜癌や明細胞癌へ発癌する過程の早期の段階で共通して生じる分子生物学的異常である。また低頻度だが、類内膜癌および明細胞癌に近接する子宮内膜症に *p53* タンパク質の蓄積、すなわち *p53* 変異 (各々 9%, 25%) が検出されるが、癌を伴わない子宮内膜症では *p53* 異常はみられないことが報告されている<sup>54)</sup>。

さらに、子宮内膜症から類内膜癌や明細胞癌へと発癌する過程では、各々独自の分子生物学的異常を獲得する (図 2)。大部分の類内膜癌では、エストロゲン受容体の過剰発現を介したエストロゲンの長期的な刺激<sup>53)</sup> や、主に *CTNNB1* 活性化変異 (38%) を介した Wnt/ $\beta$ -catenin 経路の異常 (85%) が報告されている<sup>55)</sup>。一方、大部分の明細胞癌では *HNF-1 $\beta$*  の過剰発現が認められ、この異常は癌細胞の細胞質へのグリコーゲンの蓄積や抗アポトーシス作用、化学療法への抵抗性等に関与している<sup>56, 57)</sup>。加えて、癌遺伝子 *AKT2* 増幅 (14%)<sup>48)</sup> や *MET* 過剰発現 (22%)<sup>58)</sup> も報告されている。また、子宮内膜症や類内膜癌とは異なり、明細胞癌ではプロモーター領域の過剰メチル化等のエピジェネティックな変化によるエストロゲン受容体の発現消失がみられ、明細胞癌の発症はエストロゲン非依存性である<sup>59)</sup>。

一方、type II 腫瘍に属する高異型度類内膜癌の発癌機序は、大部分の類内膜癌でみられる PI3K/*PTEN* 経路や Wnt/ $\beta$ -catenin 経路の異常がみられない代わりに、*p53* 変異を被っていることから<sup>60)</sup>、卵巣表層上皮または封入嚢胞から *de novo* に発生するとされている<sup>61)</sup>。また、稀に *CTNNB1* 変異と *p53* 変異を生じた高異型度類内膜癌がみられることから、一部の高異型度類内膜癌は低異型度類内膜癌から進行すると考えられている<sup>60)</sup>。

このように、子宮内膜症から悪性転化する早期の段階では、*PTEN*、*ARID1A*、*PIK3CA*、*p53* の異常や、持続的なエストロゲン刺激、遊離鉄が誘導する酸化ストレスや DNA 損傷の蓄積等の分子生物学的異常が生じる。ここに Wnt/ $\beta$ -catenin 経路の異常が加わることで類内膜癌へ進行する。一方、子宮内膜症細胞の長期的な酸化ストレスへの曝露は、エストロゲン受容体の発現消失と、*HNF-1 $\beta$*  の過剰発現を引き起こし、明細胞癌へ至ると考えられている<sup>62)</sup>。

#### 4. 粘液性癌の起源と発癌機序

粘液性癌は上皮性卵巣癌の約 12% を占め、形態学的には胃腸管上皮や子宮の内頸部に類似した構造を示す。粘液性癌は粘液性腺腫から粘液性境界悪性腫瘍を経て生じるが、内頸部型の境界悪性腫瘍が癌化する例は稀であり、99% 以上は胃腸管上皮に類似した構造である<sup>63)</sup>。また現在、内頸部型の粘液性腫瘍は、漿液粘液性腫瘍として独立して分類されている。

内頸部型の粘液性腫瘍の発生起源は、封入嚢胞に生じた子宮頸管粘膜化生や子宮内膜症と従来から考えられてきた<sup>32)</sup>。しかし粘液性癌の大部分を占める胃腸型粘液性癌の場合、胃腸管上皮は非ミューラー管由来であるため、その発生は化生説を用いて説明できない。現在も粘液性癌の正確な発生起源については未解明であるが、これまでに Brenner 腫瘍の 18% に粘液性腺腫が共存していること<sup>64)</sup>、粘液性癌と近接する Brenner 腫瘍に共通して 12q14-21 領域の増幅が検出されたことが報告され<sup>65)</sup>、胃腸型粘液性癌と Brenner 腫瘍は類似した組織発生を示す可能性が指摘されている。加えて、Brenner 腫瘍を構成する移行上皮細胞が化生を経て、粘液性腫瘍を生じることを示す研究報告もなされた<sup>66)</sup> (図 1)。粘液性癌の発癌機序としては、*KRAS* 活性化変異 (腺腫, 55.7%; 境界悪性腫瘍, 73%; 粘液性癌, 85%)<sup>67)</sup> や、*HER2/neu* の遺伝子増幅と過剰発現 (15%) が報告されている<sup>68)</sup> (図 2)。また最近、*p53* 変異の頻度が解析され、粘液性腺腫 (9.1%) と粘液性境界悪性腫瘍 (13.8%) の頻度と比較して、粘液性癌 (51.6%) では有意に *p53* 変異の頻度が高く、粘液性癌の発癌過程の比較的後期の段階で *p53* 変異の獲得が関与することが示唆された<sup>69)</sup>。

#### IV. 終わりに

長年の卵巣癌の基礎・臨床研究により、卵巣癌の発癌機序や発生起源が次第に明らかになるに従い、その新知見に基づいた新たな卵巣腫瘍の分類もなされている。しかし、非常に多彩な卵巣癌の組織型に応じた正確な発癌機序は解明され始めた段階であり、そのため治療成績も決して満足出来る現状ではない。今後、新たな病理学的、分子生物学的研究によって得られた発生起源や発癌機序の知見に沿って、卵巣癌の正確かつ詳細な分類を行うことが必要不可欠である。さらに個々の組織型や患者背景に見合った治療を行うことで、最終的には卵巣癌の予後の改善に寄与するものと期待される。

#### V. 略語一覧

KRAS, Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog; BRAF, V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; PIK3CA, Phosphoinositide-3-Kinase Catalytic Subunit Alpha; HER2/neu, V-Erb-B2 Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2, Neuro/Glioblastoma Derived Oncogene Homolog; CTNNB1, Catenin Beta 1; PTEN, Phosphatase And Tensin Homolog; ARID1A, AT-Rich Interaction Domain 1A; BRCA1/2, Breast Cancer 1/2; SCOUT, secretory cell out-growth; STIN, serous tubal intraepithelial neoplasia; STIC, serous tubal intraepithelial carcinoma; PAX2, Paired Box 2; MIB1, Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1; H2AX, H2A Histone Family Member X; WT-1, Wilms Tumor 1; TCGA, The Cancer Genome Atlas; RB, Retinoblastoma; TANK, TRAF Family Member Associated NFKB Activator; PARP1, Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1; CDK2, Cyclin Dependent Kinase 2; PEA15, Proliferation And Apoptosis Adaptor Protein 15; ERK, Extracellular Signal-Regulated Kinase; MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase; LOH, loss of heterozygosity; HNF-1 $\beta$ , Hepatocyte Nuclear Factor 1-Beta

#### 参考文献

- 1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編: 卵巣腫瘍取扱い規約-組織分類ならびにカラーアトラス 2009 年改訂第 2 版. 2009, 金原出版, 東京, 2009.
- 2) Lee, Y., et al: A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol*, 211: 26-35, 2007.
- 3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会編: 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約病理編 2016 年第 1 版. 2016, 金原出版, 東京, 2016.
- 4) Shih, I.M., et al: Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*, 164: 1511-1518, 2004.
- 5) Cobb, L.P., et al: Adenocarcinoma of Mullerian origin: review of pathogenesis, molecular biology, and emerging treatment paradigms. *Gynecol Oncol Res Pract*, 2: 1, 2015.
- 6) Lauchlan, S.C. : The secondary Müllerian system. *Obstet Gynecol Surv*, 27: 133-146, 1972.
- 7) Kurman, R.J., et al: Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol*, 42: 918-931, 2011.
- 8) Kurman, R.J., et al: The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 34: 433-443, 2010.
- 9) Prat, J. : New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol*, 23: 111-117, 2012.
- 10) Piek, J.M., et al: Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*, 195: 451-456, 2001.
- 11) Piek, J.M., et al: Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet*, 358: 844, 2001.
- 12) Kindelberger, D.W., et al: Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*, 31: 161-169, 2007.
- 13) Yamamoto, Y., et al: In vitro and in vivo correlates



- of physiological and neoplastic human Fallopian tube stem cells. *J Pathol*, 238: 519-530, 2016.
- 14) Roh, M.H., et al: High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Mod Pathol*, 23: 1316-1324, 2010.
  - 15) Chen, E.Y., et al: Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol*, 222: 110-116, 2010.
  - 16) Meserve, E.E.K., et al: Serous tubal intraepithelial neoplasia: the concept and its application. *Mod Pathol*, 30: 710-721, 2017.
  - 17) Shaw, P.A., et al: Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Mod Pathol*, 22: 1133-1138, 2009.
  - 18) Bowtell, D.D. : The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nat Rev Cancer*, 10: 803-808, 2010.
  - 19) Network, C.G.A.R. : Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474: 609-615, 2011.
  - 20) Dehari, R., et al: The development of high-grade serous carcinoma from atypical proliferative (borderline) serous tumors and low-grade micropapillary serous carcinoma: a morphologic and molecular genetic analysis. *Am J Surg Pathol*, 31: 1007-1012, 2007.
  - 21) Vang, R., et al: Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*, 16: 267-282, 2009.
  - 22) Nakamura, K., et al: KRAS/BRAF Analysis in Ovarian Low-Grade Serous Carcinoma Having Synchronous All Pathological Precursor Regions. *Int J Mol Sci*, 17: 625-631, 2016.
  - 23) Kurman, R.J., et al: Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol*, 35: 1605-1614, 2011.
  - 24) Li, J., et al: Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol*, 24: 1488-1499, 2011.
  - 25) 九島巳樹: 卵管内膜症, 昭医会誌, 57: 419-422, 1997.
  - 26) Esselen, K.M., et al: Endosalpingiosis: More than just an incidental finding at the time of gynecologic surgery? *Gynecol Oncol*, 142: 255-260, 2016.
  - 27) Singer, G., et al: Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 95: 484-486, 2003.
  - 28) Ho, C.L., et al: Mutations of BRAF and KRAS precede the development of ovarian serous borderline tumors. *Cancer Res*, 64: 6915-6918, 2004.
  - 29) Liu, X., et al: The MAP kinase pathway is required for entry into mitosis and cell survival. *Oncogene*, 23: 763-776, 2004.
  - 30) Singer, G., et al: Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol*, 29: 218-224, 2005.
  - 31) Diaz-Padilla, I., et al: Ovarian low-grade serous carcinoma: a comprehensive update. *Gynecol Oncol*, 126: 279-285, 2012.
  - 32) Wei, J.J., et al: Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol*, 30: 553-568, 2011.
  - 33) Kobayashi, H., et al: Ovarian endometrioma--risks factors of ovarian cancer development. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 138: 187-193, 2008.
  - 34) Guo, S.W., et al: Sources of heterogeneities in estimating the prevalence of endometriosis in infertile and previously fertile women. *Fertil Steril*, 86: 1584-1595, 2006.
  - 35) SAMPSON, J., et al: ENDOMETRIAL CARCINOMA OF THE OVARY, ARISING IN ENDOMETRIAL TISSUE IN THAT ORGAN. *ARCHIVES OF SURGERY*, 1-72, 1925.
  - 36) Fukunaga, M., et al: Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology*, 30: 249-255, 1997.
  - 37) Tomoko, M. : Clinicopathological study of epithelial

- ovarian cancer accompanying chocolate cysts. The journal of the Japan Society of Gynecologic Oncology, 45-53, 2001.
- 38) Meyer, R. : Uber den stand der frage der adenomyositis und adenomyome im allgemeinen undins besondere uber adenomyositis seroepithelialis und adenomyometritis sarcomatosa. Zentralbl Gynakol, 36: 745-750, 1919.
- 39) Sampson, J. : Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol, 14: 422-469, 1927.
- 40) Baranov, V.S., et al: Systems genetics view of endometriosis: a common complex disorder. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 185: 59-65, 2015.
- 41) Zeitoun, K., et al: Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. J Clin Endocrinol Metab, 83: 4474-4480, 1998.
- 42) O'Donnell, A.J., et al: Estrogen receptor-alpha mediates gene expression changes and growth response in ovarian cancer cells exposed to estrogen. Endocr Relat Cancer, 12: 851-866, 2005.
- 43) Bulun, S.E., et al: Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. Mol Cell Endocrinol, 248: 94-103, 2006.
- 44) Yamaguchi, K., et al: Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. Clin Cancer Res, 14: 32-40, 2008.
- 45) Kobayashi, H., et al: The role of iron in the pathogenesis of endometriosis. Gynecol Endocrinol, 25: 39-52, 2009.
- 46) Sato, N., et al: Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. Cancer Res, 60: 7052-7056, 2000.
- 47) Castiblanco G, A., et al: [Pathogenic role of PTEN tumor suppressor gene in ovarian cancer associated to endometriosis]. Rev Med Chil, 134: 271-278, 2006.
- 48) Hashiguchi, Y., et al: PTEN expression in clear cell adenocarcinoma of the ovary. Gynecol Oncol, 101: 71-75, 2006.
- 49) Wiegand, K.C., et al: ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. N Engl J Med, 363: 1532-1543, 2010.
- 50) Samartzis, E.P., et al: ARID1A mutations and PI3K/AKT pathway alterations in endometriosis and endometriosis-associated ovarian carcinomas. Int J Mol Sci, 14: 18824-18849, 2013.
- 51) Huang, H.N., et al: Ovarian and endometrial endometrioid adenocarcinomas have distinct profiles of microsatellite instability, PTEN expression, and ARID1A expression. Histopathology, 66: 517-528, 2015.
- 52) Campbell, I.G., et al: Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. Cancer Res, 64: 7678-76781, 2004.
- 53) Köbel, M., et al: A limited panel of immunomarkers can reliably distinguish between clear cell and high-grade serous carcinoma of the ovary. Am J Surg Pathol, 33: 14-21, 2009.
- 54) Nezhat, F., et al: Comparative immunohistochemical studies of bcl-2 and p53 proteins in benign and malignant ovarian endometriotic cysts. Cancer, 94: 2935-2940, 2002.
- 55) Moreno-Bueno, G., et al: beta-Catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. Diagn Mol Pathol, 10: 116-122, 2001.
- 56) Kato, N., et al: Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. Mod Pathol, 19: 83-89, 2006.
- 57) Kobayashi, H., et al: The role of hepatocyte nuclear factor-1beta in the pathogenesis of clear cell carcinoma of the ovary. Int J Gynecol Cancer, 19:

- 471-479, 2009.
- 58) Yamamoto, S., et al: Gene amplification and protein overexpression of MET are common events in ovarian clear-cell adenocarcinoma: their roles in tumor progression and prognostication of the patient. *Mod Pathol*, 24: 1146-1155, 2011.
- 59) Tanase, Y., et al., Modulation of estrogenic action in clear cell carcinoma of the ovary (Review). *Exp Ther Med*, 3: 18-24, 2012.
- 60) Geyer, J.T., et al: Pathogenetic pathways in ovarian endometrioid adenocarcinoma: a molecular study of 29 cases. *Am J Surg Pathol*, 33: 1157-1163, 2009.
- 61) Lim, D., et al: Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology*, 45: 229-242, 2013.
- 62) Mandai, M., et al: Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer phenotype. *Cancer Lett*, 310: 129-133, 2011.
- 63) Gurung, A., et al: Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology*, 62: 59-70, 2013.
- 64) Seidman, J.D., et al: Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch Pathol Lab Med*, 132: 1753-1760, 2008.
- 65) Pejovic, T., et al: Well-differentiated mucinous carcinoma of the ovary and a coexisting Brenner tumor both exhibit amplification of 12q14-21 by comparative genomic hybridization. *Gynecol Oncol*, 74: 134-137, 1999.
- 66) Wang, Y., et al: Clonality analysis of combined Brenner and mucinous tumours of the ovary reveals their monoclonal origin. *J Pathol*, 237: 146-151, 2015.
- 67) Cuatrecasas, M., et al: K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer*, 79: 1581-1586, 1997.
- 68) Anglesio, M.S., et al: Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J Pathol*, 229: 111-120, 2013.
- 69) Ryland, G.L., et al: Mutational landscape of mucinous ovarian carcinoma and its neoplastic precursors. *Genome Med*, 7: 87, 2015.