

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	領域 腫瘍制御科学 教育研究分野 婦人科腫瘍学 氏名 大澤 有姫
指導教授氏名	水 沼 英 樹
論文審査担当者	主 査 土田 成紀 副 査 黒瀬 颯 副 査 伊藤 悦朗
(論文題目) Decreased expression of carbonyl reductase 1 promotes ovarian cancer growth and proliferation (Carbonyl reductase 1 の発現低下は卵巣癌の増殖を促進する)	
(論文審査の要旨) Carbonyl reductase 1 (CBR1)は prostaglandin E2 を F2alpha に変化させるなどカルボニル基を還元する酵素である。卵巣がんでは転移巣で CBR1 の発現が低下すること、マウス卵巣がん細胞で CBR1 を強制発現させ、マウス皮下に移植すると、腫瘍が退縮することが明らかになっている。本研究は、ヒト卵巣がん細胞での CBR1 の機能を明らかにするため、CBR1 をがん細胞株 OVCAR-3 で強制発現させた場合と、siRNA を用いて発現を抑えた場合に細胞増殖や浸潤能が、発現を操作しなかった細胞 (コントロール) に比べ、どのように変化したか解析している。さらに強制発現させた細胞をヌードマウスに移植した in vivo の系でも解析している。 得られた主な結果は以下の通りであった。 1 CBR1 の強制発現により細胞増殖は低下、発現抑制により増殖は増加した。 2 CBR1 の発現抑制により細胞浸潤は増加した。強制発現では変化がなかった。 3 強制発現させた細胞をマウスに移植し、腫瘍に siRNA を注入したところ、腫瘍容積は増加した。 4 腫瘍に siRNA を注入したマウスでは、肺への転移巣が増加した。 5 siRNA を注入した腫瘍では E-cadherin は低下し、MMP-9 は増加した。siRNA を注入しなかった腫瘍 (強制発現細胞の移植のみ) では VEGF-C の発現は低下した。 これらの結果からヒト卵巣がん細胞でも CBR1 は細胞増殖を抑制し、浸潤、転移を抑制すると考察している。本研究は、ヒト卵巣がん細胞での CBR1 の機能を明らかにし、卵巣がん治療の新たな標的となる可能性を提唱するもので学位授与に値する。	
公表雑誌等名	International Journal of Oncology 印刷中