

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御学領域 婦人科腫瘍学教育研究分野 氏名 田村良介
指導教授氏名	水沼英樹
論文審査担当者	主 査 伊東 健 副 査 佐藤 温 副 査 袴田健一
(論文題目) 4-Methylumbelliferone inhibits ovarian cancer growth by suppressing thymidine phosphorylase expression (4メチルウンベリフェロンはチミジンホスホリラーゼの発現を抑制することで卵巣癌の発育を阻害する)	
(論文審査の要旨) <p>上皮性卵巣癌による癌性腹膜炎に対する治療は、原発巣摘出後の化学療法が主体となる。但し、治療抵抗性を示す場合があり新規の薬剤開発が待たれている。4-methylumbelliferone (MU) はヒアルロン酸合成阻害剤であり、これまで乳癌、肝臓癌等の種々の腫瘍に対して抗腫瘍効果を示すことが報告されているが卵巣癌に対する治療効果はこれまで知られていない。本研究では、ヒト卵巣漿液性腺癌から樹立した細胞株 HRA 細胞を用いて MU の抗腫瘍効果を検討した。</p> <p>方法としては、8 週齢の Fisher344 雌ラットに HRA 細胞株を腹腔内投与することにより癌性腹膜炎モデルを作成した。<i>in vitro</i> の解析では細胞増殖を CCK-8 法、細胞浸潤および遊走はそれぞれ Cytoselect Cell Invasion および Migration アッセイにて検討した。また、ヒアルロン酸の産生に関わる hyaluronan synthase (HAS)2 と HAS3 mRNA およびヒアル酸の受容体である CD44 mRNA の発現を定量 PCR 法により検討した。さらに、thymidine phosphorylase (TP) の mRNA レベルおよびタンパク質レベルでの発現をそれぞれ定量 PCR 法と Western blot 法で測定した。</p> <p>その結果、癌性腹膜炎モデルにおいて MU 投与は腹腔内腫瘍の増殖および腹水産生を抑制しラットの生存期間を有意に延長した。<i>in vitro</i> の解析では、MU は濃度依存性に HRA 細胞の増殖を抑制したが細胞の遊走および浸潤には影響を与えなかった。また、MU は HAS3 mRNA 発現には影響を与えなかったが、TP mRNA および TP タンパク質量を減少させた。HAS2 および CD44 mRNA の発現は MU 投与に関わらず低値であった。以上の <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の検討により、MU は HRA 細胞の増殖を抑制し癌性腹膜炎の進展を抑制することが明らかになった。機序としては MU による TP 発現の抑制が考えられた。</p> <p>MU は従来ヒアルロン酸の合成を抑制することで、細胞の浸潤や遊走を抑制し抗腫瘍効果を発揮することが知られていたが、本研究は、ヒアルロン酸合成抑制によらない抗腫瘍効果を <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> において解明したものである。MU の臨床応用を考える上でその学術的意義は高く学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Journal of Ovarian Research に受理済み