

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 婦人科腫瘍学教育研究分野 三浦 理絵
指導教授氏名	水沼 英樹
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 土田 成紀 副 査 中澤 満
<p>(論文題目)</p> <p>Inhibitory effect of carbonyl reductase 1 on ovarian cancer growth via tumor necrosis factor receptor signaling (腫瘍壊死因子受容体を介したカルボニル還元酵素 1 による卵巣癌増殖抑制効果の機序)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>NADPH 依存性カルボニル還元酵素 1 (carbonyl reductase 1, CR1) は、肺癌、子宮頸癌、子宮体癌で腫瘍増殖抑制との関連が報告されている。我々は、マウス移植系で CR1 を強発現させたマウス卵巣癌細胞では、腫瘍増殖が抑制されることを示してきた。しかし、その分子機序は解明されていない。</p> <p>申請者は、ヒト卵巣癌の CR1 強発現による腫瘍増殖抑制には、tumor necrosis factor receptor (TNFR) を介したシグナル経路が重要であるとの観点より、研究を行った。本論文では、ヒト卵巣漿液性腺癌株 OVCAR-3 およびヒト卵巣明細胞癌株 TOV-21G を用いマウス異種移植系にて解析し、次の結果を得た：</p> <p>(1) OVCAR-3, TOV-21G 両細胞株において、CR1 強発現群で有意に腫瘍増殖が抑制された。CR1 強発現腫瘍では、組織学的にアポトーシス細胞が増加していた。</p> <p>(2) 腫瘍細胞膜では、TNFR-1 が TNFR-2 よりも強発現していた。</p> <p>(3) CR1 強発現群では、アポトーシス関連の caspase-3, caspase-8 の発現亢進が確認された。一方、細胞増殖関連の NF-κB, c-jun の発現抑制が認められた。</p> <p>以上の検討より、CR1 強発現腫瘍では、TNFR-1 が death domain を介して caspase を活性化し、アポトーシスを誘導するとともに、NF-κB, c-jun の活性化を抑制することにより、ヒト卵巣癌の腫瘍増殖抑制効果を呈していると解明された。</p> <p>本論文は、上皮性卵巣癌のカルボニル還元酵素に焦点をあて、そのカルボニル還元酵素の発現亢進による抗腫瘍効果の分子機序と婦人科腫瘍学的意義を証明し、卵巣癌の悪性度形質の機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	International Journal of Oncology 47: 2173-2180, 2015