

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 小山 文望恵
指導教授氏名	横山 良仁
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 大山 力 副 査 藤井 穂高
<p>(論文題目)</p> <p>Morphological analysis of peritoneal dissemination of ovarian cancer by carbonyl reductase 1 expression levels: Evaluation by ex vivo 3D human peritoneal model (In vivo 組織モデルを用いた Carbonyl reductase 1 発現程度による卵巢癌腹膜播種の形態学的解析)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Carbonyl reductase 1 (CR1)は NADP 依存性のカルボニル還元酵素の一つで、CR1 を高発現させることにより卵巢癌細胞の腫瘍増殖抑制効果が報告されている。しかしながら、CR1 高発現の卵巢癌細胞が、実際の腹膜組織においてどのような発育進展動態を示すかという研究はこれまでに行われていない。</p> <p>そこで申請者は、三次元培養法を用いて人工ヒト腹膜モデル (artificial human peritoneal tissue, AHPT) 作製し、AHPT における HRA ヒト漿液性卵巢癌細胞の発育進展動態を組織形態学的に検討した。その結果、次の結果を得た。</p> <p>(1) HRA 卵巢癌細胞を用いて遺伝子導入による CR1 高発現群、si-RNA ノックダウンによる CR1 低発現群を作製したが、両群とも癌細胞の中皮接着に差は認めなかった。</p> <p>(2) HRA 卵巢細胞を AHPT に播種させて 24 時間以降、CR1 高発現群では AHPT 内に侵入した癌細胞の増殖が有意に抑制された。</p> <p>(3) CR1 高発現群では、TUNEL 法によりアポトーシス細胞の増加が認められ、電子顕微鏡観察によりアポトーシス小体を確認された。</p> <p>(4) CR1 高発現群では、アポトーシス関連の caspase 3 発現が亢進していた。</p> <p>以上の検討より、CR1 発現の多寡は卵巢癌細胞の中皮への接着性に影響しなかった。一方、CR1 高発現は、中皮下の腹膜組織内での癌細胞の増殖や浸潤に抑制的な作用を呈することが解明された。</p> <p>本論文は、CR1 高発現を示すヒト卵巢癌細胞の組織形態学的動態に焦点をあて、癌細胞の増殖進展抑制がアポトーシスと密接に関連していることを証明し、CR1 が卵巢癌治療戦略の分子標的となりうる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	European Journal of Gynaecological Oncology (2018 年 12 月受理)