

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第	号
------	-----	---	---

氏 名 新城 加奈子

論 文 題 目

Expression of chromobox homolog 7 (CBX7) is associated with poor prognosis in ovarian clear cell adenocarcinoma *via* TRAIL-induced apoptotic pathway regulation

(Chromobox homolog 7 (CBX7) の発現は卵巣明細胞腺癌の予後不良因子であり、それは TRAIL が誘導するアポトーシス経路の制御を介している)

論文審査担当者

名古屋大学教授


主 査

委 員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委 員

中村 栄男 

名古屋大学教授

指導教授

吉川 史隆 

論文審査の結果の要旨

卵巣明細胞腺癌は他の組織型に比べ、化学療法抵抗性であり、予後不良である。Chromobox homolog 7 (CBX7)は polycomb repressive complex 1 の構成因子の一つであり、INK4a/ARF locus の発現を抑制することにより、細胞の生存延長をさせると報告されている。しかし、最近の報告では、CBX7 の発現と患者の予後との相関が癌腫によって異なっている。そこで、本研究では、卵巣明細胞腺癌における CBX7 の役割を検討した。81 例の卵巣明細胞腺癌の免疫組織染色での CBX7 の発現と患者の予後との相関を検討した。CBX7 陽性群は、陰性群に比べ、有意に予後不良であった ($P < 0.05$)。卵巣明細胞腺癌の細胞株 2 種 (TOV21G、KOC7C) に CBX7 に対する siRNA を導入した実験では、コントロール株に比べ、CBX7 抑制株では細胞の生存率は有意に低下した。Expression microarray analysis から、CBX7 抑制株では、アポトーシス関連遺伝子、とくに tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) が有意に発現上昇していた。さらなる実験で、CBX7 抑制株では TRAIL に関連したアポトーシスが引き起こされることが分かった。本研究では、CBX7 の発現は卵巣明細胞腺癌患者の予後不良因子であることを初めて報告した。さらに、TRAIL が関連したアポトーシス経が CBX7 の発現抑制のターゲットである可能性を示唆した。





本研究の新知見と意義は、要約すると以下の通りである。

1. 卵巣明細胞腺癌に対する化学療法は 1990 年台にプラチナ+タキサンが第一選択に転換している。当施設では 1997 年に転換が行われた。解析の結果、診断された年代の予後への影響はなかった。
2. 卵巣明細胞腺癌細胞の核に発現がみられた。
3. soluble recombinant TRAIL, TRAIL-R1-targeting monoclonal agonistic antibody, TRAIL-R2-targeting monoclonal agonistic antibody などが臨床試験されている。一定の効果はあるものの、耐性が問題となっており、抗がん剤や、他の分子標的薬との併用の検討がされているところである。

本研究は、卵巣明細胞腺癌において、CBX7 は予後不良因子であることを示した。また、CBX7 は TRAIL の発現抑制に関わり、アポトーシスを抑制している可能性を示唆した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	新城 加奈子
試験担当者	主査 高橋雅夫  長谷川好規  中村泉男  指導教員 吉川史隆 			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 術後化学療法の種類の患者予後への影響について
2. CBX7の細胞内での発現部位について
3. TRAIL関連アポトーシス経路をターゲットとした抗腫瘍薬について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生殖器腫瘍制御学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。