

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 北見 和久

論 文 題 目 Microphthalmia-Associated Transcription Factor-
Dependent Melanoma Cell Adhesion Molecule Activation Promotes
Peritoneal Metastasis of Ovarian Cancer

(MITF は MCAM の活性化を介して卵巣癌の腹膜播種を促進する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 榎本 篤
名古屋大学教授

委員 今釜史郎
名古屋大学教授

委員 勝野雅央
名古屋大学教授

指導教授 梶山広明

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、高異型度漿液性卵巣癌は MITF を発現しており、MCAM の活性化を介して遊走・浸潤に関与し、MITF・MCAM とともに予後因子であることを示した。多数の卵巣癌細胞株の MITF 発現を評価し、MITF が間葉系形質を有する卵巣癌細胞株に高発現し、遊走・浸潤能に関与していることを示した。また MITF は腹膜播種形成において重要な腹膜中皮細胞上の遊走にも寄与していた。プロテオーム解析などの結果から MITF の下流遺伝子 MCAM の関与を同定し機能解析を行った。MITF の発現抑制により細胞膜表面の MCAM 発現が低下した。MCAM の発現抑制により卵巣癌細胞の遊走・浸潤能ともに低下が確認された。以上の結果から、MITF と MCAM は高異型度漿液性卵巣癌の腹膜播種転移における治療標的となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 近年、MITF を高発現する悪性黒色腫、腎明細胞癌、明細胞肉腫、胞巣状軟部肉腫をまとめた MITF-associated tumor という概念が提唱されており、悪性黒色腫と同様に免疫チェックポイント阻害薬 (ICIs) が奏功する可能性が報告されている。今回の検討から高異型度漿液性卵巣癌もこの MITF-associated tumor に含まれる可能性が示唆された。さらに MITF 高発現が卵巣癌における ICIs 治療適応選択のバイオマーカーとなる可能性がある。
2. 上皮性卵巣癌の最多組織型で 3 割以上を占める高異型度漿液性卵巣癌における MITF 発現を評価しているが、明細胞癌 (約 3 割) と類内膜癌 (約 2 割) の免疫染色にて MITF 発現を高頻度に認めた。そのため上皮性卵巣癌の大部分が MITF を高発現している可能性がある。
3. MITF、MCAM の発現と上皮間葉転換 (EMT) との関連を示した。MITF は SLUG 遺伝子のプロモーター領域に結合することが報告されている。また MCAM は STAT3/Twist 経路を介して E-cadherin の発現を抑制すると報告されている。EMT は細胞接着の消失し、遊走・浸潤能を獲得する転移において重要なプロセスであり、MITF や MCAM を標的としてこれを抑制すれば、卵巣癌の転移を抑制できる可能性がある。また卵巣癌に特徴的な腹膜播種転移形成において重要な腹膜中皮細胞上での遊走にも MITF が関与しており、MITF の抑制は腹膜播種転移の形成抑制にも寄与する可能性がある。
4. 低異型度漿液性卵巣癌、卵巣漿液性境界悪性腫瘍の約 2 割に BRAF 変異を認めると報告されている。MITF の上流シグナルに、RAS→BRAF→MEK→ERK 経路が同定されており、これらの悪性腫瘍においても MITF、MCAM の高発現が予想される。

本研究は、卵巣癌の新規治療法を確立する上で、重要な知見を提供した。

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	北見和久
試験担当者	主査 榎本 篤		副査 ₁ 今釜史郎	
	副査 ₂ 勝野雅央		指導教授 梶山広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. MITFを高発現する他の腫瘍とその特徴について2. 上皮性卵巣癌の他の組織型におけるMITF発現について3. MITF、MCAMがEMTを制御する経路について4. MITFの上流シグナルとBRAF変異の関係について <p>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、産婦人科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。</p>				