

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 坂田 純

論 文 題 目

IMPACT OF POSITIVE ZEB1 EXPRESSION IN PATIENTS WITH
 EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA AS AN ONCOLOGIC
 OUTCOME-PREDICTING INDICATOR

(上皮性卵巣癌における EMT誘導転写因子 ZEB1 の発現が腫瘍学的予後
 不良因子となる)

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

小寺 泰 弘 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好 規 

名古屋大学教授

指導教授

志 川 史 隆 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

今回、上皮性卵巣癌において EMT 転写因子 ZEB1 の発現を免疫学的に検討し、ZEB1 の発現が生命予後不良や治療抵抗性にどのように関与するかを確かめた。ZEB1 高発現は再発率の上昇や無病生存期間の短縮に関与し、多変量解析の結果からも予後不良因子であることが示され、さらに一般的に抗癌剤耐性の高い組織型で ZEB1 発現との強い相関を認めた。分子生物学的には、EMT 転写因子である ZEB1 の免疫組織学的発現は、E-カドヘリンの発現を低下させ、腹腔内に拡散しやすくなり、腹膜中皮細胞に付着し、今回の結果でもあったように肉眼的腹膜播種形成が増加することが示唆された。以上の結果より推察すると、ZEB1 は腹膜腔や実質臓器への転移および治療抵抗性などに関与し、上皮性卵巣癌での免疫組織学的な ZEB1 の検出が予後不良である可能性の高い患者を選別し、より良い治療方針を決定するための有用な指標となる可能性がある。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 卵巣癌細胞において、免疫組織学的に ZEB1 発現が核、細胞質などの分布の差があるかどうかについて詳細には検討していないが、ZEB1 の発現強度がより強く、範囲がより広い高スコアの症例ではより核内の染色が強くみられる傾向にあり、今後分子生物学的に検討したい。
2. EMT 転写因子には主要なものとして ZEB1、Twist、Snail などがあるが、ZEB1 に注目したのは、基礎実験において抗癌剤耐性卵巣癌細胞株で ZEB1 がその親株に比べ有意に発現が上昇しており、ZEB1 が卵巣癌の転移のみならず抗癌剤耐性に関与し、卵巣癌患者の予後に強く相関すると想定した。
3. EMT 転写因子 ZEB1 と薬剤耐性の関与は、本研究結果からは直接的に示しているデータはないが、EMT と薬剤耐性の相関についての報告もあり、上記に記したように *in vitro* でも ZEB1 と抗癌剤耐性についての関与を検討しているところであり、分子学的メカニズムや新規分子標的となりうる可能性があると考えられる。
4. 本研究はサンプルサイズが限定されているが (n=40)、前向き研究ではなく、卵巣癌患者の予後と ZEB1 の関連の検索的データである。正確なサンプルサイズを計算してはいないが、臨床学的背景に差のない 2 グループの比較で統計学的に有意な差を認め、ZEB1 高発現が卵巣癌の予後と関与していることを示すのに十分と考えられた。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	坂田 純
試験担当者	主査	高橋 雅夫	小寺 泰弘	長谷川 好規
	指導教授	吉川 史隆		
(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> <ul style="list-style-type: none"> 3. EMTと卵巣癌の関与（腹膜播種や抗癌剤耐性の関与）について 4. ZEB1の細胞内分布とその機能について 3. ZEB1と抗癌剤耐性の分子学的メカニズムについて <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>				