

別紙1-1

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 横井 暁

論 文 題 目

Malignant extracellular vesicles carrying *MMP1* mRNA
facilitate peritoneal dissemination in ovarian cancer

(*MMP1* 遺伝子含有悪性エクソソームによる卵巣がん腹膜播種性転移
促進機構の解明)

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

柳 健治 

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

高川 史隆 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、高転移能を有する卵巣がん細胞から分泌されるエクソソームが、腹膜中皮細胞をアポトーシスへ誘導することにより、腹膜播種性転移に促進的に関わっていることが示された。また、アポトーシスを誘導するエクソソーム中の分子として *MMP1* 遺伝子が同定された。卵巣がん患者の腹水に含まれるエクソソームにも、*MMP1* 遺伝子を多く含むエクソソームが存在することが確認され、同様に中皮細胞のアポトーシスを誘導していた。これらの研究成果により、*MMP1* 遺伝子の量が予後や治療効果の予測に有用なバイオマーカーとなる可能性や、将来的な治療標的としての応用の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. 卵巣がんの高転移細胞が分泌するエクソソームは *MMP1* 遺伝子の翻訳領域全長を含むことを、十分に検討した。エクソソームの周囲に存在しうる核酸を RNA 分解酵素で分解した後、*MMP1* mRNA の全長を認識する PCR プライマーを作成・使用し、エクソソーム内に *MMP1* mRNA 全長が含まれることを確認した
2. エクソソーム内の *MMP1* mRNA が受け手となる中皮細胞内で翻訳されることを、ウエスタンブロッティング法や ELISA 法によって確認し、機能を有することを示した。また遺伝子抑制実験や強制発現実験も行い、*MMP1* mRNA が中皮細胞のアポトーシス誘導に対し必要な事象であることを確認した。
3. MMP ファミリーとアポトーシス経路の密接な関係は過去に多くの報告が存在する。MMP の発現上昇がアポトーシスを誘導することは、非がん細胞においてはよく報告されており、FAS リガンドの分泌や Laminin との関与が指摘されている。
4. 本研究において、*MMP1* 遺伝子が卵巣がん患者の予後規定因子であることが、1000 例を超える患者群で確認されている。さらに、ステージ I の患者群では *MMP1* 遺伝子の高低が、その後の予後を極めて精度高く予測しうることが示されているため、腹水中のエクソソーム内の *MMP1* 遺伝子の解析は新しいバイオマーカーとしての可能性を有していると考えられる。また、エクソソームを標的とした治療は未だ確立されていないが、本研究により同定した *MMP1* 遺伝子を多く含むエクソソームは治療標的となり得るため、今後の研究展開が期待される。よって、本研究成果の臨床的意義は高いと考えられる。

本研究は、エクソソームの新たな機能を明らかにした点や、卵巣がん患者の予後を改善する新たな糸口となりうるという点で、重要な知見を提供したと言える。

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	横井 暁
試験担当者	主査 鳥橋雅策  洲松健治  長谷川好規  指導教授 吉川史隆 			

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. エクソソームの内容物について (MMPI遺伝子全長が内包されているのか)
2. 内包されたMMPI遺伝子の機能性について
3. 腹膜中皮細胞のアポトーシス誘導のメカニズムについて
4. 得られた知見の臨床的有用性について

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、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。