

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 関谷 陽子

論文題目

c-Rel Promotes Invasion of Choriocarcinoma Cells via PI3K/AKT Signaling

(c-Rel は PI3K/AKT シグナルを介して 絨毛癌細胞の浸潤を促進する)

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

吉川 史隆

別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

今回、絨毛癌疾患と胎盤組織での転写因子 NF- κ B の発現の傾向を検討し、絨毛癌細胞で高発現を示した c-Rel の絨毛癌細胞における役割の解明を行った。Western blot 法、免疫組織染色法では、c-Rel の発現は絨毛癌細胞で高い一方、正常胎盤や胞状奇胎では低く、これは他の NF- κ B とは異なる傾向であった。次に絨毛癌細胞株を用いて c-Rel の発現抑制を行い増殖能、遊走能、浸潤能を検討したところこれらはすべて抑制された。また、c-Rel の発現抑制にて AKT のリン酸化を抑制することが確認された。c-Rel の過剰発現では、遊走能、浸潤能が亢進し、PI3K 阻害剤の添加にて浸潤能が抑制された。以上の結果から c-Rel が PI3K/AKT シグナルを介して絨毛癌細胞の浸潤に重要な役割を担ってい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. 絨毛癌ではメトトレキサート、アクチノマイシン D、エトポシドを含む多剤併用化学療法が初回治療として行われ、寛解率は 80%程度であるが、二次化学療法のレジメンは確立されていない。生存率は化学療法、外科療法、放射線療法を合わせた集学的治療により 86-91%と報告されている。10%前後の難治性症例に対する化学療法などの治療法の確立が現在の課題である。
2. c-Rel は NF- κ B に属する転写因子であり、悪性腫瘍では乳癌、肺癌、頭頸部癌で高発現しているという報告がある。肺癌では NFATc2 遺伝子などの発現調節を介して TRAIL 誘導性アポトーシスを制御することによって、また、p53 変異のある頭頸部癌ではがん抑制遺伝子 p73 を抑制することによって腫瘍の増殖に関与しているとされている。
3. これまでに PI3K/AKT シグナルの活性化によりトロホブラストの遊走、浸潤が促進されることが報告されている。その機序として、遊走に関してはアクチンフィラメントのリモデリング、浸潤に関しては MMP-2 や MMP-9 による細胞外基質の分解が想定されている。

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	関谷陽子
試験担当者	主査	高橋雅英	小寺泰久	長川好規 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. 級毛癌の治療の現状と展望について
2. c-Relの悪性腫瘍における機能について
3. 級毛細胞におけるPI3K/AKTシグナルの役割について

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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。