

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 河合 要介

論 文 題 目

KIF20A EXPRESSION AS A PROGNOSTIC INDICATOR AND ITS POSSIBLE INVOLVEMENT IN THE PROLIFERATION OF OVARIAN CLEAR-CELL CARCINOMA

(卵巣明細胞腺癌における予後予測因子としてのKIF20Aの発現とその増殖への関与)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

門 弘 健 治 


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 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2





今回、卵巣明細胞腺癌組織を用いて、細胞分裂に必要とされる微小管関連のモータータンパク質である Kinesin family member 20A (KIF20A) の発現と予後の関連を検討することで、その臨床的意義を検討した。さらに卵巣癌細胞の増殖における KIF20A の役割を分析した。この結果、卵巣明細胞腺癌において KIF20A が高頻度で発現しており、予後予測因子と成り得る可能性が示唆された。in vitro の実験系より卵巣癌細胞の増殖に KIF20A の関与が示唆された。さらに細胞分裂を調節しており、KIF20A を抑制することでアポトーシスや細胞分裂停止を誘導することが判明した。卵巣明細胞腺癌において KIF20A をターゲットとした治療により、卵巣明細胞腺癌患者の予後の改善が期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 卵巣癌において卵巣明細胞腺癌以外の主な組織型である、漿液性腺癌、粘液性腺癌、類内膜腺癌においても KIF20A の発現状況を評価した。症例数が少ないため正確な評価は困難であるが、組織型の相違による特徴的な傾向は確認されなかった。よって本研究は日本人において有意に多い明細胞腺癌に限定して解析した。細胞株を用いた実験においては、明細胞腺癌細胞株である ES-2 以外にも、非明細胞腺癌細胞株である SKOV3 を用いた実験も行い、組織型により異なった傾向が無いことを確認した。
2. キネシンはダイニン、ミオシンと同じモータータンパク質の一つであり、主に ATP を加水分解しながら微小管に沿って運動する性質を持ち、細胞分裂や細胞内物質輸送に重要な働きをしている。キネシンは遺伝子ファミリーを形成しており、哺乳類では 40 種類以上の遺伝子が同定されており、細胞内で膜小器官、タンパク質複合体や mRNA などを輸送することで、細胞の生存、形態形成および機能発現に重要な役割を果たしている。その中でも KIF20A は膵臓癌、乳癌、肺癌などの他癌種において悪性化に関与しているといった先行研究が認められたため、本研究において我々は KIF20A をターゲットとし、卵巣明細胞腺癌における発現状況を世界で初めて報告した。
3. KIF20A は膵臓癌において免疫ワクチン療法のターゲットとして有望とされており、膵臓癌におけるペプチドワクチン療法の臨床第 1/2 相試験が行われ、良い結果が示されている。また、2010 年 6 月より名古屋大学医学部附属病院において、「卵巣明細胞腺癌に対する HLA-A24 および-A2 結合性 Glypican-3 (GPC3) 由来ペプチドワクチン療法の臨床第 II 相試験」をスタートし、まだ少数例ではあるが、ペプチドワクチンを投与された卵巣明細胞腺癌患者においても安全性および免疫学的モニタリングによる免疫学的有効性が確認されつつある。KIF20A が現在当科で臨床試験が進行中である Glypican-3 (GPC3) と併用したペプチドカクテルワクチン療法の新たなターゲットとして有用である可能性がある。

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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	河合 要介
試験担当者	主査 門松 健治  小寺 泰弘  長谷川 好規  指導教授 志川 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. 卵巣明細胞腺癌以外の組織型におけるKIF20Aの発現状況について
2. 他のキネシンファミリータンパク質の機能について
3. 免疫ワクチン療法のターゲットとしての展望について

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。