

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 藤掛 佳代

論 文 題 目

A novel mechanism of neovascularization in peritoneal dissemination via cancer-associated mesothelial cells affected by TGF- β derived from ovarian cancer

(卵巣癌由来 TGF- β にて活性化した癌関連中皮細胞による
腹膜播種内血管新生の新規メカニズム)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

若林 俊彦 

名古屋大学教授

委員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

委員

小寺 泰弘 

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

腹膜中皮細胞（HPMC）は、腫瘍由来の TGF- β により紡錘形に形態変化し、さらに上皮間葉転換（EMT）関連転写因子の発現亢進が認められた。このように変化した HPMC を癌関連中皮細胞（CAMC）と位置付け、上皮性卵巣癌（EOC）の進行における CAMC の役割を検討した。CAMC は、VEGF 産生を介して血管新生を促進し、血管透過性を亢進することで悪性腹水の産生を増加することが示唆された。EOC における癌細胞-腹膜中皮間のクロストークの解明は、EOC の新規治療戦略の開発、さらには EOC 患者の予後改善につながる重要な課題である。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 本研究では TGF- β により HPMC が CAMC へ変化した。TGF- β は卵巣癌細胞、間質細胞から産生されており、CAMC からの産生も認められた。よって癌細胞-HPMC-CAMC の相互作用により相乗的に CAMC 化が起きると考えられた。
2. CAMC となった中皮細胞の培養上清中より TGF- β を取り除き 72 時間以上培養したが、形態は紡錘形のままで敷石状に戻ることはなかった。また、他の文献を検索したが、紡錘形になった中皮細胞の形態が元に戻るという報告は認められなかった。この変化が一方向性なのか、何らかの因子によって可逆的となるのかどうか、今後さらなる検討が必要である。
3. 卵巣癌においては、通常の化学療法にベバシズマブを併用することで無増悪生存期間の延長が期待できる。また、ベバシズマブは癌性腹膜炎症例において、腹水をコントロールし QOL 向上に寄与することがわかっているが、その機序については不明な点が多い。一般的に腹膜中皮の総面積は 1.7~2.0 m^2 と、表皮面積に次ぐほどの面積を持つとされ、癌性腹膜炎では癌が産生する VEGF のみならず、腹膜が産生する VEGF も関与している可能性が高い。本研究で CAMC は多量の VEGF を産生し、腹膜下の血管新生や血管透過性を亢進させることが示唆された。またこの作用はベバシズマブによって抑制された。よってベバシズマブは、腫瘍が産生する VEGF をブロックするだけでなく、CAMC が分泌する VEGF をも抑制すると考えられ、これがベバシズマブによる腹水コントロール効果の機序の一つであると考えられた。

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

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	藤掛 佳代
試験担当者	主査 若林俊彦 長谷川好規 小寺泰弘 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. CAMC化とTGF- β 、その産生源について
2. CAMC化は可逆的な変化かどうかについて
3. 卵巣癌治療におけるベバシズマブの役割について

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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。