

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 彭 杨

論 文 題 目

PAI-1 secreted from metastatic ovarian cancer cells triggers the tumor-promoting role of the mesothelium in a feedback loop to accelerate peritoneal dissemination

(腫瘍由来 PAI-1 が腹膜中皮との相互的フィードバックループを形成することによって卵巣癌の腹膜播種形成を促進する)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

阿部 健治 

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

ヒト腹膜中皮細胞（HPMCs）は転移性卵巣がんに対する最初の障壁となる。しかしながら、がん細胞の分泌する因子に持続的にさらされると、HPMCs はがん関連中皮細胞（CAMs）へと変化し、腫瘍促進的役割を果たすようになる。本研究では、PAI-1 が HPMC から CAMs へと変貌させる重要なレギュレーターであることを見出した。変化後には、CAMs は卵巣癌の転移を促進する腫瘍促進因子である IL-8 や CXCL5 をより分泌するようになる。したがって、PAI-1 を標的とすることは、HPMCs から CAMs への変化を阻止することで、卵巣癌患者の将来の治療となり得る。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CAMs を特定する特徴とはなにか？ (1) 細胞の形態: CAMs は間葉あるいは紡錘形の細胞形態をとる。(2) MMT マーカーの発現: CAMs は HPMC と比較した場合に、E-cadherin 低下・Vimentin 上昇といった上皮間葉転換（Epithelial-mesenchymal transition: EMT）と同様のタンパクマーカーの変化を示し、これを中皮間葉転換（Mesothelial-mesenchymal transition: MMT）と定義している。MMT は臓器としての腹膜のタイト結合を阻害する変化である。(3) 悪性関連サイトカインの分泌: IL-8 や CXCL5 といったサイトカインは腫瘍の転移を促進する。これらの観点から、CAMs は腹膜転移を加速するのに重要な役割を果たしていると考えた。
2. CAMs への変化の根底にあるメカニズムとはなにか？ 我々は腫瘍由来と考えられる PAI-1 が CAMs への変化を促進することを見出した。CAMs の中では、PAI-1 により NFκB シグナル経路が活性化された。特に NFκB の上流レギュレーターである核 IKKβ が p65 と結合し p65 リン酸化が誘導されていた。結果として、NFκB の活性化はその下流にある IL-8 や CXCL5 といったサイトカインの転写を促進していた。
3. PAI-1 の卵巣癌患者において臨床的な重要性は？ PAI-1 は、正常な組織と比較して卵巣がん組織において発現が上昇していることを示した。また、PAI-1 高発現であることは卵巣がんの不良な予後と相関していた。今回の研究で基礎的な研究で明らかとなった重要なこととしては、PAI-1 は腫瘍の転移を予測する因子となり得るバイオマーカーであるということである。PAI-1 は卵巣癌がんの診断や予後を予測する因子として将来有望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	彭 楊
試験担当者	主査	門松 健治	副査 ₁	長谷川 好規
	副査 ₂	小寺 泰弘	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> <ol style="list-style-type: none"> 1. ヒト腹膜中皮細胞（HPMCs）からがん関連中皮細胞（CAMs）を特定するための特徴について 2. がん関連中皮細胞への転化形成の分子メカニズムについて 3. 転移性卵巣がん患者に対する治療標的としてPAI-1の可能性について <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>				