

## 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 吉原 雅人

論 文 題 目

Clinical and Basic Research for Ovarian Cancer

(卵巣がんに関する臨床及び基礎医学的研究)

論文審査担当者	名古屋大学教授	
主査	委員	門松 健治
	委員	名古屋大学教授
	委員	吉川 史隆
	委員	群馬大学教授
	委員	岩瀬 明
	委員	国立がん研究センター分野長
	委員	中面 哲也
	委員	アデレード大学教授
	委員	Jennifer Couper
	指導教授	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

今回、卵巣癌に対する新たな治療戦略を模索する目的において、臨床及び基礎医学的研究を行った。まず、I 期非漿液性卵巣癌における縮小手術の影響を、傾向スコア重み付け法を用いた後方視的解析により検討した。明細胞癌に対する妊孕性温存手術、粘液性癌に対する子宮温存手術及び傍大動脈リンパ節郭清省略手術、類内膜癌に対する傍大動脈リンパ節郭清省略手術の影響をそれぞれ検討した。いずれの解析においても、縮小手術は患者の生命予後に有意に寄与することはなく、臨床上有用な治療選択肢となる可能性が示唆された。一方、卵巣癌の多くは腹膜播種を伴う進行期で発見され、プラチナ製剤への容易な耐性化を生じることから、腹膜播種微小環境における卵巣癌細胞のプラチナ抵抗性獲得機構を検討した。その結果、卵巣癌関連腹膜中皮細胞は、ファイブロネクチンを介して卵巣癌細胞の PI3K/Akt シグナルを活性化させることにより、プラチナ耐性を誘導する可能性が明らかとなった。

本研究に対し、以下の点を議論した

1. 縮小手術は、拡大手術を含む他の術式と比較して有意に生命予後を悪化させる効果を認めなかった。他癌腫においても、化学療法の進歩により縮小手術の潮流が存在する。例えば、広範囲に及ぶリンパ節郭清は腫瘍免疫効果を減弱させる可能性も考えられ、一概に拡大手術が有益という訳ではないのかもしれない。
2. 卵巣癌関連腹膜中皮細胞上のファイブロネクチンが、卵巣癌細胞の PI3K/Akt シグナルを活性化させる過程において、インテグリンなどの膜表面分子を仲介した直接的なシグナルの授受が行われていると推測される。ファイibroネクチン以外にも、糖鎖や細胞外基質に起因する同様のメカニズムが存在する可能性はある。将来的には、腹膜播種微小環境において、様々な物質やタキサン製剤などを含めたその他の薬剤耐性メカニズムとの関連を調査して行きたい。
3. 本研究結果から派生する次世代の新規治療標的については、TGF- $\beta$ 1 やファイibroネクチンを直接標的とする阻害剤の治療応用が第一に考えられるが、これらの物質は生態ホメオスタシスを維持する上でも重要な役割を担うことから、重篤な副作用が懸念される。その為、別の手法を用いた癌微小環境を改変する試みが必要である。例えば、腹膜を置換する再生医療や、卵巣癌関連腹膜中皮細胞を元の正常な腹膜中皮細胞へと誘導するような製剤などが挙げられる。こうした視点を用いて標的を考案することで、新たな治療戦略が生まれると考える。癌微小環境を標的とした治療は、既存の腫瘍にフォーカスを当てた治療効果を高める維持療法としての位置付けとなる。

本研究は、卵巣癌の新規治療を模索する上で、重要な知見を提供した。

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	吉原 雅人
試験担当者	主査 門松 健治 副査 <sub>2</sub> 岩瀬 明 副査 <sub>4</sub> Jennifer Couper	副査 <sub>1</sub> 吉川 史隆 副査 <sub>3</sub> 中面 哲也 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"><li>1. 卵巣癌に対する縮小手術の効果について</li><li>2. 腹膜中皮細胞が卵巣癌化学療法耐性を誘導するメカニズムについて</li><li>3. 本研究結果から派生する次世代の新規治療標的について</li></ol> <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>			