

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 新保 暁子

論 文 題 目

Expression of connective tissue growth factor as a prognostic indicator and its possible involvement in the aggressive properties of epithelial ovarian carcinoma

(上皮性卵巣癌における予後予測因子としての connective tissue growth factor (CTGF) 発現およびその悪性形質獲得に関連するメカニズムの解明)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

門松 健治 

名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉 

名古屋大学教授

委員

若林 俊彦 

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、上皮性卵巣癌における CTGF (connective tissue growth factor) 発現の機能解析を行い、免疫組織化学染色による評価で CTGF 高発現群は低発現群と比較して、無増悪生存期間と全生存期間の両者において予後不良の傾向が示された。多変量解析においても、CTGF 発現が PFS、OS の独立した予後不良因子であることが示された。さらに薬剤耐性卵巣癌における CTGF 発現の意義を調べるために、運動能や薬剤耐性を解析した。パクリタキセル (PTX) 耐性卵巣癌細胞を用いた機能解析にて CTGF 発現をノックダウンすると PTX 感受性の回復が認められた。さらにこれらの細胞で観察された TGF (transforming growth factor) - β 誘導性の運動能促進効果が、CTGF 発現のノックダウンによって完全に抑制されることを確認した。上皮性卵巣癌での CTGF 発現が潜在的な運動能促進効果と化学療法抵抗性に関与している可能性が示めされた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1.免疫組織化学染色の評価に関しては、学位申請者本人と共著者の二人で目視によりすべてのスライドの評価を行い、染色強度を 0-3 点、範囲を 0-2 点に割り振った。その合計で 0-5 点の 6 段階評価とし、0-1 点を低発現群、2-5 点を高発現群とした。また、評価者の盲目性においては、プレパラートに患者識別番号のみの記載としていたため、主観が入る可能性は極めて低く、盲目性が担保されていた。



2.CTGF に関するシグナルパスウェイ解析は、既報や KEGGなどを参照しても未だ詳細が解明されていないのが現状である。現在明らかなのは、CTGF が TGF- β /SMAD シグナル系や YAP/TAZ シグナル系の下流に位置していることである。本研究においても TGF- β で CTGF が誘導されることは明らかであった。今後は CTGF に関連した microRNA 解析なども蓄積され、詳細が判明していくことを期待する。

3.CTGF は細胞外マトリックスタンパク質であり、癌の微小環境下において CTGF はオートクライン機構によって細胞増殖や薬剤耐性に関わり、パラクライン機構により血管新生、腫瘍浸潤や転移に関与するという報告がある。しかしながら、過去の既報を調査すると CTGF を液性因子として機能解析したデータは補足的な位置づけのものが多く、大多数はノックダウンや過剰発現での機能解析であった。今後の研究において、CTGF の液性因子としての役割を解析していく必要があると考えられる。

本研究は、上皮性卵巣癌において、CTGF 発現は予後不良因子であり、次世代の治療標的となりうる可能性を示唆した。

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	新保暁子
試験担当者	主査	門松 健治		副査 ₁
	副査 ₂	若林 俊彦		指導教授
吉川 史隆				
<p>(試験の結果の要旨)</p> <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. 免疫組織化学染色の評価法について 2. CTGF の細胞シグナルについて 3. CTGFの液性因子としての評価について <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>				