

氏名	片桐 浩
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第457号
学位授与年月日	平成28年3月25日
審査委員	主査 教授 丸山理留敬
	副査 教授 川内 秀之
	副査 教授 鈴宮 淳司

論文審査の結果の要旨

本邦では卵巣癌全体に明細胞癌が占める割合が25%と諸外国に比較して高い。さらに明細胞癌は抗癌剤抵抗性で難治性である。しかし、明細胞癌の抗癌剤耐性機構は未だ明らかにされていない。近年、抗癌剤耐性とautophagyの関連が他臓器の癌で示唆されているが、卵巣明細胞腺癌とautophagyの関連は不明である。そこで申請者らは卵巣明細胞腺癌の抗癌剤感受性に対するautophagyの役割について検討した。まずは、卵巣明細胞腺癌株 (TOV-21G、RMG-1) の培養液中にautophagosome形成阻害剤であるクロロキンを添加することと、autophagyのkey moleculeであるBeclin-1をsiRNAでknock downすることでautophagyを抑制し、卵巣癌に用いられるcisplatin (CDDP) に対する感受性の変化を検討した。また、倫理委員会で承認の得られた卵巣明細胞腺癌臨床検体を用いてBeclin-1タンパク質発現と臨床病理学的因子、予後、抗癌剤感受性について検討した。結果的には、卵巣明細胞腺癌株においてCDDPによりautophagyが惹起されるものの、autophagyを阻害してもCDDP感受性に変化はなかった。しかしながら、臨床検体ではBeclin-1未発現群は無増悪生存期間が有意に短縮していた ($p=0.0273$)。さらにBeclin-1未発現群は全生存期間が短縮している傾向にあった ($p=0.1616$)。また、TOV-21G、RMG-1でBeclin-1をknock downすると細胞増殖能が亢進した。以上より卵巣明細胞腺癌の抗癌剤耐性機構にautophagyは関与していないと考えられたが、Beclin-1はautophagyを介さない経路で細胞増殖を制御しており、その発現消失が予後不良因子である可能性が示された。Beclin-1はエンドソームを介して細胞増殖を負に制御している事が報告されている。したがって、本研究でBeclin-1発現消失が予後不良因子であった原因、さらにknock down実験で細胞増殖能が亢進した原因は、Beclin-1のエンドソームを介したシグナル制御機構にあることが推測された。