

氏 名	MOHAMMED TANJIMUR RAHMAN		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
学 位 記 番 号	甲第425号		
学位授与年月日	平成26年3月17日		
審 査 委 員	主査 教授	鈴木 淳司	
	副査 教授	並河 徹	
	副査 教授	中村 守彦	

論文審査の結果の要旨

近年、プロテオミクス解析の結果、**nucleus accumbens-associated protein 1 (NAC1)**の下流制御因子として脂肪酸合成酵素(**fatty acid synthase ; FASN**)が報告された。FASNは各種がんで過剰発現が報告されており、治療標的の一つと考えられている。今回、申請者は卵巣明細胞腺癌におけるNAC1/FASN経路の同定、さらにNAC1/FASN経路が治療標的となり得るかを検討した。

インフォームドコンセント及び、倫理委員会で承認された卵巣癌手術摘出検体を用い、NAC1、FASNの発現は免疫染色、NAC1の遺伝子増幅はFISH法で評価し、臨床病理学的因子と予後との関連を検討した。NAC1、FASNの発現意義の検討は卵巣明細胞腺癌株7株を用い、siRNAやFASN阻害剤であるC75を用いた阻害実験を行った。

NAC1タンパク質発現は漿液性腺癌、類内膜腺癌、粘液性腺癌と比較して明細胞腺癌で最も高頻度であった。NAC1の遺伝子増幅は**high grade(HG)**漿液性腺癌では21%にみられたが、明細胞腺癌では0%であった($p<0.01$)。NAC1タンパク質とFASNタンパク質発現は明細胞腺癌の臨床検体、細胞株のいずれにおいても正の相関を認めた。NAC1高発現、あるいはFASN高発現の明細胞腺癌患者は、無増悪生存と全生存ともに有意に予後不良であった($p<0.05$)。明細胞腺癌細胞株において、siRNAでNAC1の遺伝子発現を抑制すると、FASN遺伝子発現も抑制された。逆にNAC1低発現細胞株のNAC1遺伝子導入によりFASN遺伝子発現レベルの上昇が認められた。明細胞腺癌細胞株にC75を投与すると、NAC1/FASN経路の存在する癌細胞株の細胞増殖が有意に抑制された。

NAC1/FASN経路の過剰発現が卵巣明細胞腺癌の増殖や生存に関与することを示唆し、NAC1・FASN経路を標的とした卵巣明細胞腺癌の治療の可能性を示した意義のある研究で、学位授与に値すると判断した。