

氏 名	佐藤 絵美
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第522号
学位授与年月日	平成31年3月22日
審 査 委 員	主査 教授 丸山 理留敬
	副査 教授 浦野 健
	副査 教授 鈴宮 淳司

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後不良な癌である。卵巣癌の中でも、欧米と比較し本邦で頻度の高い卵巣明細胞癌（以下OCCC）は、化学療法への奏効率が低く最も予後が悪い。現在、OCCCの約半数にAT-rich interactive domain 1A（以下ARID1A）変異を認め、変異のないものに比して予後が悪いと報告されている。申請者らはARID1A変異を認めるOCCCにおいて、ARID1AのhomologueであるAT-rich interactive domain 1B（以下ARID1B）に着目し、ARID1BがOCCCの治療標的となるか、また予後を示すバイオマーカーとなるかという点に関して、臨床病理学および分子生物学的手法を用いて検討した。結果は以下の通りである。

1) OCCCのうちARID1A野生細胞株ではARID1Bをノックダウンすることで細胞増殖を抑制しなかったが、ARID1A変異細胞株においてはARID1Bをノックダウンすることで細胞増殖を抑制することが確認された。従ってOCCCではARID1Bが、ARID1A変異細胞株の増殖に関与していることが考えられた。

2) OCCC 患者 53 例の組織検体に対し ARID1A と ARID1B の免疫染色を行い、ARID1A タンパク質発現消失を認める場合、ARID1B タンパク質低発現と有意に正の相関を認めた。さらに、OCCC 患者の予後を見た場合、免疫染色で ARID1B タンパク質低発現例では無増悪生存期間が有意に短縮することが示された。ただし、同タンパク質発現は全生存期間には影響を与えなかった。

以上より、ARID1Aの変異を認めるOCCCにおいて、ARID1Bが予後を予測するバイオマーカーとなり、また治療標的となる可能性をも示した。