

氏 名 石川 雅子  
学位の種類 博士（医学）  
学位記番号 甲第330号  
学位授与年月日 平成22年3月18日  
審査委員 主査 教授 浦野 健  
副査 教授 田中 恒夫  
副査 教授 井川 幹夫

### 論文審査の結果の要旨

卵巣がんは診断時に腹腔内播種を70%以上に認め、婦人科がんのなかで最も予後不良ながんである。タキサン製剤とプラチナ製剤による初回化学療法で90%の奏効率を示すが、再発例では70%以上が薬剤耐性を示し、再発例での長期生存はのぞめない。申請者らは、卵巣がん、特に再発卵巣がんにおいて高発現しているBTB(bric-a-brac tramtrack broad complex)/POZ(poxvirus and zinc finger)遺伝子ファミリーのNAC-1遺伝子およびその遺伝子産物に着目し、薬剤耐性機構との関連を臨床病理学および分子生物学的手法を用いて詳細に検討した。

- 1) 進行卵巣がん患者組織において、NAC-1の高発現を56%に認め、高発現群では6ヶ月以内の再発と相関しており、さらに無増悪生存期間および全生存期間ともに有意に短縮していた。
- 2) 卵巣がん細胞株、およびそのパクリタキセルあるいはシスプラチン耐性亜株におけるNAC-1の発現を検討し、パクリタキセル耐性亜株においてのみNAC-1の高発現を確認した。さらに、パクリタキセル耐性亜株においてNAC-1遺伝子発現を阻害した場合、パクリタキセル感受性が回復することを発見した。
- 3) また、ラット正常腎由来細胞にNAC-1遺伝子を強制発現させた場合、パクリタキセル耐性は獲得したが、シスプラチン耐性は示さないことを確認した。

早期再発卵巣がんの高リスク群の予測因子としてがん組織におけるNAC-1高発現を同定したばかりではなく、パクリタキセル耐性機構の一端を明らかにしNAC-1を分子標的とした薬剤耐性克服への可能性を示した研究と考えられる。