

審査結果報告書

2024年 1月 29日

主査 氏名 天野 英樹



副査 氏名 岩村 正嗣



副査 氏名 武田 啓



副査 氏名 高橋 博之



1. 申請者氏名 : DM20020 中川 茉祐

2. 論文テーマ :

Interaction between membranous EBP50 and myosin 9 as a favorable prognostic factor in ovarian clear cell carcinoma
(卵巣明細胞癌の予後因子としての膜型 EBP50/MYH9 発現に関する研究)

3. 論文審査結果 :

卵巣明細胞癌(OCSS)は卵巣上皮性腫瘍の一つで早期は予後良好であるが進行期では抗癌剤の感受性が乏しく予後不良である。子宮内膜症有病者の発症リスクは健常人に比し約3倍で腫瘍進展メカニズムの解明が必要である。細胞骨格の維持に関与するタンパク質である Ezrin-radixin-moesin binding protein-50(EBP50)の膜性発現は上皮の極性維持の保持に必須であるが、この発現局在の変化により上皮携帯の破壊が生じ腫瘍進展に寄与している報告がある。そこで申請者は2015年から2019年までの期間に北里大学病院で施行された卵巣摘出を含む手術症例で卵巣原発の明細胞癌の手術検体でEBP50に対し免疫組織染色、EBP50ノックアウト(OVISE-EBP50-KO)細胞を用いてOSCC患者の予後における膜性EBP50の発現および機能的役割について解析し、下記に記した1-4について明らかにした。

1. 膜性EBP50発現群は細胞質EBP発現群・陰性群と比較し全生存期間(OS)および無増悪期間(PFS)ともに良好であった。
2. OVISE-EBP50-KO細胞はモック細胞と比較し上皮間葉転換様(EMT)の変化を呈する細胞を認め、細胞運動機能評価で遊走速度の有意な増加を示した。
3. EBP50の網羅的解析を行いEBP50が細胞膜に発現する際の結合パートナーとしてMYH9を検出することができた。膜性EBP50はPDZドメインを介してMYP9との相互作用により、MYH9の機能が安定化することを確認した。
4. 膜性EBP50高発現は臨床病期早期および遠隔転移の欠如に関連性を示した。膜性EBP50高発現-MYP9高発現群は他の群と比較しOS及びPFSの良好であった。

以上の結果より膜性EBP50発現の消失とそれに伴うMYH9機能障害はEMTを誘発することでOSCCの進行を促進することが考えられた。今後、膜性EBP50とMYP9の発現様式の組み合わせがOCSSの予後因子関連バイオマーカーになる可能性があることが示唆された。本研究は臨床上の観点から価値が高く、それをまとめた本論文も大変優れており学位論文として相応しいものである。更に、審査の場においても適切な研究の呈示と回答が得られたため、審査員全員の合意の上で申請者の学位審査は合格と判断した。