

審査結果報告書

2021 年 1 月 26 日

主 査 氏 名 竹内 康雄

竹内康雄 印

副 査 氏 名 天野 英樹

天野英樹 印

副 査 氏 名 武田 啓

武田啓 印

副 査 氏 名 吉田 功

吉田功 印

1. 申請者氏名 : DM18032 横井 愛香

2. 論文テーマ :

Identification of new prognostic molecules, their functional analyses, and clinical application for ovarian cancer

(卵巣癌の新規予後因子の同定、機能解析、そして臨床応用に関する研究)

3. 論文審査結果 :

上皮型卵巣がん(OECa)は予後不良な悪性疾患群であり、腫瘍切除+術後化学療法が標準治療である。現状の日常臨床において化学療法の効果を予想する要点は病理組織型分類である。しかし組織型の混在や組織型が断定困難な症例はよく経験されることであり、その結果が治療方針の決定をしばしば困難にしている。従って個々の患者に適切な治療方針を決定するためにより客観的、定量的な分類確立が必要とされてきた。申請者は本腫瘍関連 12 分子の免疫染色と遺伝子解析を組み合わせることで 4 分子のみで診断に有用な **immunoprofile groups (IPGs)** のフローチャートを作成した。本チャートを用いて進行期 OECa の IPGs 分類を行い VII 群(HNF-1 β +, p53+, ARID1A+)の予後が極めて不良であることを示した。申請者が提示した分類で臨床的に有用であることが示された。更に申請者は予後不良な VII 群の分子機構を解析した。VII 群は特に **TP53** 点突然変異が生じていることを見出し、変異型 p53 による p53 機能喪失が予後不良な性質を生み出していると推論した。この考察は適格であり、その後の研究で腫瘍のアポトーシスが抑制されている可能性を見出した。この知見は転移能、薬剤耐性能獲得の解析を進めるうえで重要である。加えて、p53 機能異常と **Fibronectin (FN)** の関連性を検討し、本腫瘍の予後不良因子の一環として FN 発現が転移や腫瘍進展に強く関わっていることを見出した。以上、申請者の知見は今後の卵巣がん診療に貢献するものである。申請者による発表後、副査および主査から広範な質問が出されたが、おおむね適切に回答し申請者の学識の高さを示した。副査および主査は学位論文の内容に加えて、質疑応答の適確さから、医学博士の学位に相応しいと判断した。