

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1059 号	氏 名	山 田 靖
論文審査担当者	主 査 中 山 淳 副 査 田 中 榮 司・石 塚 修		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>子宮内膜症性嚢胞 (OEM) の約 0.7%は癌化し明細胞癌 (CCC) や類内膜癌 (EC) が発生する。OEM の癌化では、ヘモグロビンから遊離し OEM 内に豊富に蓄積した鉄イオンが、フェントン反応から活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) を発生させ、酸化ストレスを誘導することで発癌に寄与すると考えられている。</p> <p>Lipocalin 2 (LCN2) は鉄輸送蛋白の 1 つで、先行実験として OEM や卵巣癌における LCN2 の関与を免疫組織染色にて検討したところ、LCN2 は OEM や OEM から発生する CCC や EC において高発現し、LCN2 高発現卵巣癌症例は有意に予後不良であった。そこで今回我々は、LCN2 の機能解析を行うために、卵巣 CCC 細胞株を用いて LCN2 と特に鉄イオン、ROS や酸化ストレスとの関係を検討した。</p> <p>卵巣 CCC 細胞株において、LCN2 低発現株では LCN2 cDNA を導入して LCN2 強制発現株を樹立し、LCN2 高発現株では特異的 shRNA、siRNA 導入により LCN2 発現抑制を行った。細胞内の鉄濃度をカルセイン蛍光で、細胞内の ROS を DCFH-DA 蛍光で、酸化ストレスを 8OHdG 染色、apoptosis を flowcytometry、酸化ストレス耐性、抗癌剤耐性を WST1 assay により評価した。さらに抗酸化物質であるグルタチオン (GSH) 量を Luciferin-NT を用いた発光アッセイで評価し、CD44 variant isoform (以下 CD44v)、xCT 発現を WB にて評価した。</p> <p>その結果、山田靖は次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. LCN2 は細胞内の鉄濃度を上昇させた。2. LCN2 は ROS や酸化ストレスを軽減し、酸化ストレスによるアポトーシスを抑制した。3. LCN2 は CD44v、xCT 発現増強を介して、細胞内の GSH 濃度を上昇させた。4. LCN2 は酸化ストレスや抗癌剤耐性を増強した。 <p>これらの結果より、LCN2 は卵巣 CCC 細胞において細胞内鉄濃度を上昇させたが、ROS 産生はむしろ抑制した。LCN2 は CD44v および xCT の発現上昇を介して細胞内 GSH 濃度を上昇させることで ROS 産生を抑制し、卵巣 CCC 細胞の酸化ストレス耐性増強や抗癌剤耐性増強させ、悪性度上昇に関与すると考えられた。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			