

論文審査の結果の要旨

報告番号	乙第1163号	氏名	三橋祐布子
論文審査担当者	主査 本田孝行 副査 西澤理・菅野祐幸		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>子宮内膜癌における予後不良因子の検索や新たな治療戦略が求められている背景から、三橋は子宮内膜癌における Notch シグナル分子の発現に着目した。その発現意義および子宮内膜癌細胞での Notch シグナル経路の機能を検討するため、</p> <p>(1) 患者の同意を得て採取した正常子宮内膜 37 例(増殖期 19 例、分泌期 18 例) 及び子宮内膜癌(類内膜腺癌) 76 例に対し、Notch 受容体 (Notch1、Notch3)、Notch リガンド (Jagged1、DELTA-4) 発現を免疫染色にて検討し、また (2) 子宮内膜癌細胞株を用い Notch シグナル経路阻害剤(γ-secretase inhibitor: DAPT)の増殖能への影響を WST-1 assay にて、また接着能、浸潤能および遊走能への影響をそれぞれ adhesion assay、matrigel invasion assay 及び scratch assay にて検討した。</p> <p>その結果以下の成績を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 正常内膜腺上皮において Notch 受容体 (Notch1、Notch3) 及び Notch リガンド (Jagged1、DELTA-4) 発現は月経周期に伴う変化は認めなかった。2) Notch 受容体、Notch リガンドともに正常子宮内膜腺上皮細胞と比し内膜癌細胞で有意に発現が亢進していた。3) 単変量解析において Notch1 発現は臨床病期、脈管侵襲および筋層浸潤等と有意に関連し、多変量解析でも臨床病期と正の相関を認めた。また、Notch1 高発現症例では低発現症例に比べ有意に予後不良であった。更に Notch1、Jagged1 の両者を高発現した症例では、最も予後が不良であった。4) 子宮内膜癌細胞株において DAPT (1 μ M) 添加による有意な増殖能の変化は認められなかった。5) KLE 細胞への DAPT (1 μ M) 添加により接着能の変化はなかったが、matrigel invasion assay において有意な浸潤能抑制が認められた。また、scratch assay にて遊走能は有意に低下した。 <p>以上より、子宮内膜癌において Notch シグナル関連タンパクの発現は亢進しており、子宮内膜癌の浸潤能亢進を介し予後不良に関与する可能性が示唆された。Notch シグナル阻害剤は子宮内膜癌細胞の浸潤能・遊走能を阻害し、今後子宮内膜癌の新たな治療薬となる可能性も示唆された。したがって主査、副査は一致して本論文を学位論文としての価値があるものと認めた。</p>			