

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目	Prognostic significance of Notch signaling molecules and their involvement in the invasiveness of endometrial carcinoma cells (子宮内膜癌における Notch シグナル分子発現の意義と内膜癌細胞の浸潤能への関与)
(論文の内容の要旨)	<p>[背景]</p> <p>子宮内膜癌は婦人科癌で最も頻度が高い悪性腫瘍であるが、近年、欧米諸国や本邦における発生頻度は著増している。また、子宮内膜癌は比較的予後良好とされているが、進行例や再発例の増加により抗癌剤を含む既存治療への抵抗性を示す症例の増加が問題となっている。このような背景から子宮内膜癌における予後不良因子の同定および新たな治療戦略が求められている。Notch シグナル伝達経路は胚発達に必須で、組織の自己複製制御に重要な役割を果たすことが知られている。Notch シグナルは、細胞-細胞間接着による細胞表面の Notch リガンドが Notch 受容体に結合することにより賦活化され、γ-secretase の Notch 受容体切断により遊離する細胞内ドメイン(NICD)が核に移行し、標的遺伝子の発現調節が行われる。</p> <p>近年、悪性腫瘍において Notch シグナル分子の発現異常や活性化遺伝子変異が報告されており、悪性腫瘍の増殖、浸潤、血管新生等に関与することが示唆されている。更に、Notch シグナル経路阻害剤の臨床応用が検討され始めているが、婦人科癌における知見は乏しい。</p> <p>[目的]</p> <p>正常子宮内膜、子宮内膜癌における Notch シグナル経路の役割に着目し、その Notch シグナル関連分子 (Notch リガンド、Notch 受容体) 発現の有無、発現の臨床病理学的検討を行う。また、子宮内膜癌細胞での Notch シグナル経路の機能を解析するため、Notch シグナル阻害剤の効果について検討することを目的とする。</p> <p>[方法]</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た。</p> <p>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 にて検討した。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>[結果]</p> <p>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を認めなかった。Notch 受容体、Notch リガンドともに正常子宮内膜腺上皮細胞に比し内膜癌細胞で有意に発現が亢進していた。単変量解析において Notch1 発現は臨床病期、リンパ管侵襲および筋層浸潤と有意に関連し、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 ともに高発現症例では最も予後不良であった。</p> <p>②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変化を認めなかった。KLE 細胞への DAPT (1 μ M) 添加により、接着能に変化はなかったが、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>

【結論】

正常内膜と比較し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、特に Notch1-Jagged1 が患者予後不良に関与していた。また、その機序に関しては子宮内膜癌の浸潤能亢進を介しており、Notch シグナル阻害剤が今後子宮内膜癌の新たな治療薬となる可能性が示唆された。