

乙 第 号

重富洋志 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙第	号	氏名	重富 洋志
論文審査担当者	委員長		教授	國安 弘基
	委員		教授	小西 登
	委員		教授	小林 浩
	(指導教員)			

### 主論文

Inhibition of Cell Death and Induction of G2 Arrest Accumulation in Human Ovarian Clear Cells by HNF-1 $\beta$  Transcription Factor.

Chemosensitivity Is Regulated by Checkpoint Kinase CHK1

卵巣明細胞腺癌における転写因子 HNF-1 $\beta$  は DNA 損傷チェックポイント機構の一つである CHK1 タンパクを制御し、抗癌剤耐性を獲得する

Hiroshi Shigetomi, Tamotsu Sudo, Keiji Shimada, Chiharu Uekuri, Yoriko Tsuji, Seiji Kanayama, Katsuhiko Naruse, Yoshihiko Yamada, Noboru Konishi, and Hiroshi Kobayashi

International Journal of Gynecological Cancer

24 巻 5 号、838-843 頁

2014 年 6 月発行

## 論文審査の要旨

卵巣明細胞腺癌は、卵巣上皮性腫瘍の中でも欧米に比較し日本人に多く、悪性度が高く、抗癌剤感受性も低い。その発生は子宮内膜症性嚢胞との関連から、反復する出血と鉄の沈着から産生される酸化ストレスによるDNA障害が重視されている。一方、明細胞腺癌に特徴的な転写因子としてHNF-1 $\beta$ が発現していることから、本研究ではHNF-1 $\beta$ とDNA損傷との関連が検討された。

HNF-1 $\beta$ を発現する卵巣明細胞腺癌株TUOC1からHNF-1 $\beta$ 安定ノックダウン株を作製し、両者における抗癌剤のDNA損傷作用への反応の差異を検討した。細胞周期のG2期に作用するbleomycinの処理に対し、HNF-1 $\beta$ 発現株ではG2/M arrestが生じたが、HNF-1 $\beta$ 非発現株ではG2/M arrestとその解除による細胞死が惹起された。G2/Mチェックポイント・タンパクであるchk1のリン酸化を検討すると、bleomycin処理に対し、HNF-1 $\beta$ 発現株ではリン酸化chk1が蓄積したが、HNF-1 $\beta$ 非発現株ではchk1リン酸化は一過性であった。さらに、chk1 inhibitor処理によりHNF-1 $\beta$ 発現株でもG2/M arrestの解除と細胞死の誘導が見られた。

これらの結果から、卵巣明細胞腺癌に発現するHNF-1 $\beta$ はG2/Mチェックポイント機構の異常と関連しており、DNA損傷への反応の低下が、抗癌剤耐性をもたらしていると考えられた。これらは、chk1が新たな分子治療の標的として有効であることが示唆する重要な知見と評価される。

## 参 考 論 文

1. 卵巣明細胞腺癌における転写因子 HNF-1beta のターゲット遺伝子の網羅的検索.

重富洋志, 吉澤順子, 山田嘉彦, 川口龍二, 吉田昭三, 古川直人,  
大井豪一, 小林浩, 島田啓司, 金山清二.

日本エンドメトリーオーシス会誌 2010; 31: 70-74.

2. Toward an understanding of the pathophysiology of clear cell carcinoma of the ovary.

Uekuri C, Shigetomi H, Ono S, Sasaki Y, Matsuura M, Kobayashi H.

Oncology Letters 2013; 6: 1163-1173.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに婦人科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 11 月 11 日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基

学位審査委員

病態機能病理学

教 授 小西 登

学位審査委員（指導教員）

女性生殖器病態制御医学

教 授 小林 浩