

乙 第 号

山田有紀 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

	委員長	教授	藤本清秀
論文審査担当者	委員	教授	國安弘基
	委員(指導教員)	教授	小林 浩

主論文

Clinical significance of M2 macrophages expressing heme oxygenase-1 in malignant transformation of ovarian endometrioma.

子宮内膜症性嚢胞の悪性転化における HO-1 発現マクロファージの特徴

Yuki Yamada, Tomoko Uchiyama, Fuminori Ito, Naoki Kawahara, Kenji Ogawa,

Chiho Obayashi, Hiroshi Kobayashi

Pathology -Research and Practice.2019 Apr;215(4):639-43.

論文審査の要旨

子宮内膜症は生殖年齢女性の約 10%に発症し、月経困難症・慢性骨盤痛など QOL を損なう重要な疾患である。また、臨床的に問題となっている子宮内膜症性嚢胞 (ovarian endometrioma : OE) の癌化、すなわち内膜症関連卵巣癌 (endometriosis-associated ovarian cancer : EAOC) の原因については十分に解明されていないが、酸化・抗酸化の均衡の破綻が関与するという報告がある。本研究では、このような酸化・抗酸化環境の変化をもたらす因子としてヘム鉄を分解する酵素であるヘムオキシゲナーゼ 1 (HO-1) に着目し、HO-1 とマクロファージの分極の関係について後方視的検討を行った。手術施行 53 症例 (OE : 33 症例、EAOC : 20 例) を対象として、マクロファージのマーカーである CD68、CD11c および CD163 と HO-1 の免疫組織化学染色を行い、その結果の統計解析を行った。HO-1 の発現は、EAOC 群と比較して OE 群で有意に高かった。またマクロファージの発現と分極については、M1 マクロファージ (CD11c, $p=0.001$) および M2 マクロファージ (CD163, $p=0.009$) とともに EAOC 群に比較して OE 群で有意に高く、HO-1 は M2 マクロファージに発現しており、HO-1 を発現した M2 マクロファージの割合は EAOC 群で有意に低下していた。以上の結果より、OE の癌化では酸化・抗酸化の微小環境が変化することで、マクロファージの集積や極性も変化していることが明らかとなった。また HO-1 発現 M2 型マクロファージの減少が OE の癌化、すなわち EAOC の発生に関与する可能性が示された。

公聴会での発表および質疑応答は適切に行われ、本研究の意義と今後の展望について明確に示された。審査員 3 名全員が学位に相応しい研究であると判断した。

参 考 論 文

1. Integrating modern approaches to pathogenetic concepts of malignant transformation of endometriosis.
Kobayashi H, Yamada Y, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C.
Oncol Rep. 2019 Mar;41(3):1729-1738.
2. Modern approaches to noninvasive diagnosis of malignant transformation of endometriosis.
Kobayashi H, Yamada Y, Kawahara N, Ogawa K, Yoshimoto C.
Oncol Lett. 2019 Jan;17(1):1196-1202.
3. Discrimination of malignant transformation from benign endometriosis using a near-infrared approach.
Kawahara N, Yamada Y, Ito F, Hojo W, Iwabuchi T, Kobayashi H.
Exp Ther Med. 2018 Mar;15(3):3000-3005.
4. Comparison of redox parameters in ovarian endometrioma and its malignant transformation.
Fujimoto Y, Imanaka S, Yamada Y, Ogawa K, Ito F, Kawahara N, Yoshimoto C, Kobayashi H.
Oncol Lett. 2018 Oct;16(4):5257-5264.
5. The HNF-1 β -USP28-Claspin pathway upregulates DNA damage-induced Chk1 activation in ovarian clear cell carcinoma.

Ito F, Yoshimoto C, Yamada Y, Sudo T, Kobayashi H.

Oncotarget. 2018 Apr 3;9(25):17512-17522.

6. Role of oxidative stress in epigenetic modification in endometriosis.

Ito F, Yamada Y, Shigemitsu A, Akinishi M, Kaniwa H, Miyake R, Yamanaka S, Kobayashi H.

Reprod Sci. 2017 Nov;24(11):1493-1502.

7. Sequential molecular changes and dynamic oxidative stress in high-grade serous ovarian carcinogenesis.

Kobayashi H, Ogawa K, Kawahara N, Iwai K, Niuro E, Morioka S, Yamada Y.

Free Radic Res. 2017 Oct;51(9-10):755-764.

8. A novel peptide blocking cancer cell invasion by structure-based drug design.

Yamada Y, Kanayama S, Ito F, Kurita N, Kobayashi H.

Biomed Rep. 2017 Sep;7(3):221-225.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに女性生殖器病態制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和元年9月10日

学位審査委員長

泌尿器病態機能制御医学

教授 藤本清秀

学位審査委員

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

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