




Copper content in ascitic fluid is associated with angiogenesis and progression in ovarian cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2023-08-02 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大沼, 利通 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/0002000004

学位論文審査の結果の要旨

※ 整理番号		ふりがな 氏 名	おおぬま としみち 大沼 利通
学位論文題目	Copper content in ascitic fluid is associated with angiogenesis and progression in ovarian cancer (腹水中の銅は卵巣癌の血管新生と進展に関連している)		
審査委員	主査 副査 副査	梶尾 浩康 小林 基弘 吉田 好雄	印 印 印
<p>卵巣癌は婦人科悪性腫瘍の中で最も予後不良であるため、卵巣癌の予後を改善するための新たな治療戦略が必要とされている。悪性腫瘍の予後と腹水に含有される微量元素などの多種の因子は関連することが知られている。これらの微量元素は恒常性維持に重要な役割を果たしているが、卵巣癌における腹水微量元素変動の生物学的意義は不明である。そこで、誘導結合プラズマ質量分析法 (ICP-MS; Inductively coupled plasma mass spectrometry) を用いて、卵巣癌に関連した微量元素のスクリーニングを行った。その結果、ICP-MS 測定により、悪性/境界型卵巣腫瘍患者 (n=5) の腹水中 Co、Ni、Cu、Zn、Se、Mo 濃度が良性卵巣腫瘍患者 (n=22) と比較して有意に上昇することが示された。また、ICP-MS の結果から、良性卵巣腫瘍患者 (n=88)、境界型腫瘍患者 (n=11)、悪性卵巣腫瘍患者 (n=25) について、原子吸光分析を用いて腹水 Cu 濃度が測定されたが、卵巣癌では高値であることを明らかにした。さらに腹水 Cu 濃度は年齢、肥満度、アルコール、喫煙、サプリメントの使用を調整した後でも、卵巣癌と独立して関連していた。次に、腹水 Cu と卵巣癌との関連を明らかにするため、Cu を添加した細胞株を用いたマイクロアレイ解析を行った。卵巣癌細胞株 OVCAR3 細胞及び A2780 細胞、中皮細胞株 Met-5A 細胞において、発現増加遺伝子と関連する Pathway として Angiogenesis (P00005)、p53 pathway (P00059)、Oxidative stress response (P00046) を同定した。さらに Enriched GO-Slim Biological Processes として、血管新生に関連する Biological process がすべての細胞株にて同定された (Met-5A; positive regulation of angiogenesis GO:0045766, OVCAR3, A2780; regulation of angiogenesis GO:0045765)。実際に OVCAR3 細胞、A2780 細胞、Met-5A 細胞において、Cu 濃度の増加が VEGF mRNA の発現および VEGF 分泌を促進することが確認できた。そこで卵巣癌腹水中の VEGF 濃度を測定したところ、悪性卵巣腫瘍患者の腹水 VEGF 濃度および臨床進行期は、腹水 Cu 濃度と相関が認められた。</p> <p>本研究により腹水 Cu は卵巣癌の血管新生と進展に密接に関連していることが示唆された。Cu に対するキレート剤は、腹水 Cu 濃度を低下させることで VEGF 発現を抑制し、卵巣癌への新たな治療薬候補となる可能性がある。以上の知見により、本学学位論文として十分価値あるものと認める。</p>			
(令和 5 年 3 月 2 日)			

最終試験の結果の要旨

<p>※ 整理番号</p>		<p>ふりがな 氏 名</p>	<p>おおぬま としみち 大沼 利通</p>
<p>学位論文題目</p>	<p>Copper content in ascitic fluid is associated with angiogenesis and progression in ovarian cancer (腹水中の銅は卵巣癌の血管新生と進展に関連している)</p>		
<p>審査委員</p>	<p>主査 木戸良治 副査 小林基弘 副査 吉田好雄</p>	  	
<p>上記の者に対し、<u>口頭</u>により、学位論文を中心とした関連分野について試問 筆答 <u>合格</u>と判定した。 を行った結果 不合格</p>			
<p>(令和 5年 3月 2日)</p>			