




論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

①・乙	氏名	佐藤 絵美	
学位論文名	ARID1B as a Potential Therapeutic Target for ARID1A-Mutant Ovarian Clear Cell Carcinoma		
学位論文審査委員	主査	丸山 理留敬	 印  印  印
	副査	鈴宮 淳司	
	副査	浦野 健	
論文審査の結果の要旨			
<p>卵巣癌は婦人科癌の中で最も予後不良な癌である。卵巣癌の中でも、欧米と比較し本邦で頻度の高い卵巣明細胞癌（以下OCCC）は、化学療法への奏効率が低く最も予後が悪い。現在、OCCCの約半数にAT-rich interactive domain 1A（以下ARID1A）変異を認め、変異のないものに比して予後が悪いと報告されている。申請者らはARID1A変異を認めるOCCCにおいて、ARID1AのhomologueであるAT-rich interactive domain 1B（以下ARID1B）に着目し、ARID1BがOCCCの治療標的となるか、また予後を示すバイオマーカーとなるかという点に関して、臨床病理学および分子生物学的手法を用いて検討した。結果は以下の通りである。</p> <p>1) OCCCのうちARID1A野生細胞株ではARID1Bをノックダウンすることで細胞増殖を抑制しなかったが、ARID1A変異細胞株においてはARID1Bをノックダウンすることで細胞増殖を抑制することが確認された。従ってOCCCではARID1Bが、ARID1A変異細胞株の増殖に関与していることが考えられた。</p> <p>2) OCCC患者53例の組織検体に対しARID1AとARID1Bの免疫染色を行い、ARID1Aタンパク質発現消失を認める場合、ARID1Bタンパク質低発現と有意に正の相関を認めた。さらに、OCCC患者の予後を見た場合、免疫染色でARID1Bタンパク質低発現例では無増悪生存期間が有意に短縮することが示された。ただし、同タンパク質発現は全生存期間には影響を与えなかった。</p> <p>以上より、ARID1Aの変異を認めるOCCCにおいて、ARID1Bが予後を予測するバイオマーカーとなり、また治療標的となる可能性をも示した。</p> <p>最終試験又は学力の確認の結果の要旨</p> <p>申請者らはOCCCにおいてARID1Bが増殖に関与しており、ARID1Aが変異した患者では予後因子となり、治療標的にもなる可能性を示した。臨床上重要な知見であり、審査においては質疑応答が的確で周辺知識も豊富であることから学位授与に値すると判断した。（主査 丸山 理留敬）</p> <p>申請者は、OCCCの培養細胞株を用いてARID1Bが細胞増殖に関与しており、新規の治療標的の可能性となることを示した。さらに臨床検体を使い、予後予測の新しいバイオマーカーになることも示した。関連分野の知識も有しており、学位授与に値すると判断した。（副査 鈴宮 淳司）</p> <p>申請者は、予後不良なOCCCに関してARID1Bが新しいバイオマーカーおよび治療標的となる可能性を明らかにした。関連知識も豊富で、かつ質疑応答も的確で学位授与に値すると判断した。（副査 浦野 健）</p>			