

## 審査結果の要旨

報告番号	乙 第 3029 号	氏名	寺田 貴武
審査担当者	主査	井川 幸	(印)
	副主査	矢野 博久	(印)
	副主査	赤木 由人	(印)
主論文題目： N-myc Downstream Regulated Gene-1 May Play an Important Role in Prognosis of Ovarian Cancer, in Its Association With Beta-catenin (N-myc Downstream Regulated Gene-1 は $\beta$ カテニンと関連し、卵巣癌の重要な予後因子となりうる)			

### 審査結果の要旨 (意見)

卵巣がんは近年増加している代表的な婦人科がんであり、化学療法に一定の効果を示すものの、進行がんの5年生存率は約30%といまだ予後不良で、新たなバイオマーカーや標的分子の発見が急務とされる。NDRG1は種々の悪性腫瘍の浸潤、転移に重要な役割を持っているとされ、がんの多機能分子として重要である。本研究では、NDRG1発現と卵巣がんの予後との関連を123例の手術摘出組織に対し免疫組織化学的手法を用いて各種臨床因子と併せて解析を行った。結果としてNDRG1の発現は $\beta$ カテニン発現と逆相関することで転移を促進し、FIGO進行期、リンパ節転移、骨盤外への腫瘍の進展と共に予後と関連することを見いだした。具体的には無病生存においてNDRG1高発現群は有意に無病生存期間が短縮し、全生存においても予後不良傾向であることが確認された。NDRG1は卵巣がんの予後を規定するバイオマーカーとしての有用性が明らかとなり、さらなる研究によりNDRG1を標的とした個別化治療の開発へ繋がる可能性がある。以上より本研究は学位に値するものであり、今後の展開に期待したい。

### 論文要旨

NDRG1は様々な癌種において発現しており、その作用は腫瘍に促進的に働いたり抑制的に働いたり報告によって様々です。卵巣癌は女性が罹患する癌の中で予後不良で死亡率が高い。我々の施設において手術を受けた卵巣がん患者の摘出検体を用い、免疫組織化学によるNDRG1の発現と患者予後、臨床的予後因子について比較検討した。

NDRG1高発現群は、無増悪生存期間において低発現群に比べ、優位に予後不良で、全生存期間においても同様の傾向を認めた。また、臨床予後因子であるFIGO進行期(1998年FIGO)、リンパ節転移、骨盤を超えた播種と優位に相関し、転移を促進させる因子であることが示唆された。

また、卵巣癌細胞膜表面において、細胞接着因子である $\beta$ カテニンの発現が低下することで、細胞間の結合性が不良となり、転移促進に働くといった報告がある。NDRG1は細胞接着に関与するという報告も多数あり、細胞接着因子であるEカドヘリンと $\beta$ カテニンの発現とNDRG1の発現の関係を調べた。NDRG1発現とEカドヘリン発現には相関関係を認めなかったものの、NDRG1発現と $\beta$ カテニン発現には負の相関が認められた。

NDRG1は卵巣癌において転移を促進し、予後不良因子となりえ、その機序として $\beta$ カテニンの関与する細胞接着を阻害していることが示唆された。