

甲 第 号

三宅 龍太 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	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	武田 真幸
	委員(指導教員)	教授	木村 文則

主論文

Preclinical Activity of Plitidepsin Against Clear Cell Carcinoma of the Ovary.

卵巣明細胞癌に対するプリチデプシンの前臨床活性

Ryuta Miyake, Shoichiro Yamanaka, Sho Matsubara, Seiji Mabuchi

Anticancer Research. 2021 Sep;41(9):4277-4285

論文審査の要旨

卵巣明細胞癌は、化学療法抵抗性を示しその予後は不良である。Plitidepsin は MAPK 阻害作用を示し、最近タンパク翻訳伸長因子 eEF1A2 への阻害作用が報告されており、多発性骨髄腫の新規抗癌剤として検討されている。本研究では、卵巣明細胞癌が plitidepsin の標的である eEF1A2 を過剰発現していること、および、plitidepsin が eEF1A2 発現レベルに相関して卵巣明細胞癌にアポトーシスを誘導し、シスプラチン耐性株にも抗腫瘍効果を示すことを明らかにしている。

公聴会では、plitidepsin の eEF1A2 阻害機序の詳細については、plitidepsin の MAPK や Rac1 阻害機序が報告されているものの eEF1A2 阻害機序については現在まで明らかでないこと、plitidepsin とシスプラチンとの併用効果に対しては、シスプラチン耐性獲得の遅延や耐性解除をもたらす可能性を有すること、さらに、plitidepsin の使用濃度については、重篤な副作用を惹起するような中毒濃度ではなくとも抗腫瘍効果を示すとの、適切な回答がなされた。

本研究は、plitidepsin が eEF1A2 を過剰発現する卵巣明細胞癌に対して抗腫瘍効果を示すことを明らかにし、第一選択薬であるシスプラチンへの耐性に対しても有効性が示された。卵巣明細胞癌の治療において、plitidepsin が新たな治療薬として臨床応用可能なことを示唆する重要な研究と見なされる。

参 考 論 文

1. Tissue Factor Pathway Inhibitor 2: A Novel Biomarker for Predicting Asymptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Epithelial Ovarian Cancer..
Yamanaka S, Miyake R, Yamada Y, Kawaguchi R, Ootake N, Myoba S, Kobayashi H. *Gynecol Obstet Invest.* 2022 May 25;87(2):133-140.
2. The Comparison of Three Predictive Indexes to Discriminate Malignant Ovarian Tumors from Benign Ovarian Endometrioma: The Characteristics and Efficacy.
Yamanaka S, Kawahara N, Kawaguchi R, Waki K, Maehana T, Fukui Y, Miyake R, Yamada Y, Kobayashi H, Kimura F. *Diagnostics (Basel).* 2022 May 12;12(5):1212.
3. Tissue factor pathway inhibitor 2 as a serum marker for diagnosing asymptomatic venous thromboembolism in patients with epithelial ovarian cancer and positive D-dimer results.
Miyake R, Yamada Y, Yamanaka S, Kawaguchi R, Ootake N, Myoba S, Kobayashi H. *Mol Clin Oncol.* 2022 Feb;16(2):46.
4. A Novel Predictive Tool for Discriminating Endometriosis Associated Ovarian Cancer from Ovarian Endometrioma: The R2 Predictive Index.
Kawahara N, Miyake R, Yamanaka S, Kobayashi H. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 29;13(15):3829.

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5年6月13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

腫瘍薬物治療学

教授 武田 真幸

学位審査委員(指導教員)

女性生殖器病態制御医学

教授 木村 文則