HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	子宮体部上皮性腫瘍ならびに膵癌細胞におけるPSFの発現 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	朴, 鐘建
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13021号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70544
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2400
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Jongkun_Park_review.pdf (審査の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　朴　鐘建

	主査	教授	篠原　信雄
審査担当者	副査	教授	田中　伸哉
	副査	教授	松野　吉宏
	副査	教授	近藤　　亨

学 位 論 文 題 名

子宮体部上皮性腫瘍ならびに膵癌細胞における PSF の発現

（PSF expression in uterine endometrial neoplasms and pancreatic cancer cells）

本研究は、DNA 複製に働く GINS 複合体のサブユニットである PSF の腫瘍増殖や悪性形質との関連性を解明する目的で、子宮体部上皮性腫瘍ならびに膵癌細胞における PSF の発現に関して検討を行った。第 1 章では子宮体部上皮性腫瘍における PSF3 発現を検討し、臨床病理学的に解析を行った。その結果、PSF3 TPS（tumor proportion score）は異型内膜増殖症と類内膜癌で相違があり、high grade であるほど高値であった。PSF3 過剰発現は病理学的 T 因子、リンパ管侵襲や術後再発、臨床予後と関連が認められた。したがって、子宮体部上皮性腫瘍における PSF3 過剰発現が有用な予後因子であり、組織学的にも信頼できる reference マーカーになりうる可能性が示唆された。第 2 章では、膵癌細胞株とヒト臍帯血管内皮細胞（HUVEC）の直接共培養を行い、癌細胞の悪性形質に関わる分子の発現傾向の解析を行った。その結果、HUVEC と共培養を行った膵癌細胞群で PSF1、PSF3 の発現亢進とともに、癌幹細胞マーカーである CD44v9 や癌浸潤能の指標である MMP14、薬剤耐性機構に関わる MDR-1 の発現亢進を認めた。また、膵癌細胞の PSF1 発現は、ヒト線維芽細胞株（NHDF）との共培養に比べ、HUVEC との共培養時に亢進が顕著であった。これらの結果から、膵癌細胞の癌幹細胞様の性質の獲得には血管内皮細胞との直接接触を介した細胞間相互作用が関わっていることが示唆された。

本研究にかかわる学位審査にあたり、副査の近藤教授から DNA 複製過程において GINS 複合体サブユニットである PSF の作用メカニズムについて質問があった。申請者は、PSF が GINS 複合体として二本鎖 DNA に結合して複製を開始する機構を説明した。岡崎 fragments への関与については、確認と検討を要する旨を回答した。PSF3 に依存しない DNA 複製に関して質問があった。申請者は成体体細胞の DNA 複製の殆どは GINS 複合体非依存的であり、骨髄、精巣、胸腺など幼若で且つ再生能を必要とされる一部の細胞が GINS 複合体依存的に DNA 複製を行うことを答えた。使用した 1 次抗体に関する抗体の validation に関して質問があり、申請者は、GINS 複合体の各サブユニットはそれぞれ先

行研究で引用された 1 次抗体であると答えたが、今後ウェスタンブロッティングなど抗体 validation 作業で確かめることを検討する旨を回答した。副査の松野教授より、Ki-67 との比較検討結果についての質問があり、PSF 発現が一般的に使われている他の増殖因子との相違があることを証明する為には、悪性腫瘍のみならず正常組織を用いた広範の解析が必要であるとのコメントがあった。申請者は先行実験として一部の正常組織でも検討を行ったものの、PSF の増殖マーカーとしての有用性を明らかにする為には、より大規模な検討を行いたい旨を回答した。また、p53 変異に関する検討については、免疫組織化学的検討で言えるのは p53 蛋白の過剰蓄積の証明であり、p53 変異の有無は確定できないとの指摘があった。申請者は、p53 の検討結果提示の際に留意する旨を述べた。副査の田中教授より、第 1 章と 2 章で異なる癌種を用いた理由を問う質問があった。申請者は、膵癌細胞で *in vitro* 実験を受けて、当初膵癌における人体の外科材料で PSF の発現を検討する予定であったが、複数の癌腫での先行検討において子宮体癌の症例において PSF 発現と腫瘍分化度の相関が示唆された為、子宮体癌を対象とした経緯を説明した。さらに、癌の悪性形質の獲得を明らかなにする為には、マーカーの発現だけではなく、浸潤や増殖を示す実験の検討を行うべきであることの提案があった。申請者は本研究で認められた腫瘍細胞の悪性形質変化の可能性を基に、今後 biological な実験を検討している旨を述べた。主査の篠原教授から、PSF3 発現と臨床病理学的因子の関連を検討した結果について、多変量解析を用いた統計結果を併記すべきとの指摘があった。申請者は有意差が明瞭であることから多変量解析を行っていないが、統計学的な bias の排除やデータの全体像の正確な把握のため、今後追加検討を行いたいと回答した。最後に、膵癌細胞が血管内皮細胞との直接共培養することで悪性形質を獲得するメカニズムに関して質問があった。申請者は、癌細胞は血行性転移の際に血管内皮細胞との直接接触が想定されることから、この細胞間相互作用が癌細胞の悪性形質の獲得契機になっている可能性を答えたが、メカニズムの解明には至っていないため、今後の検討課題としたいと回答した。

この学位論文は、GINS 複合体のサブユニットである PSF の過剰発現が腫瘍増殖や悪性形質と関連している可能性を示した。今後の課題として、より多くの癌腫を対象とした解析を行い、臨床病理学的な診断マーカーとしての有用性の確認が必要と考えられる。また、PSF 発現誘導メカニズムの詳細を明らかにすることで、将来的な治療ターゲットとして癌の治療戦略の一助となることが期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院博士課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。