

Title	Targeting SRC in mucinous ovarian carcinoma
Author(s)	松尾, 高司
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34227
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論 文 内 容 の 要 旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	松尾 高司
論文題名 Title	Targeting SRC in mucinous ovarian carcinoma. (粘液性卵巣癌における治療標的ターゲットとしてのSRC)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>Mucinous ovarian carcinomas have a distinct clinical pattern compared with other subtypes of ovarian carcinoma. Here, we evaluated (i) stage-specific clinical significance of mucinous ovarian carcinomas in a large cohort and (ii) the functional role of Src kinase in preclinical models of mucinous ovarian carcinoma.</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>A total of 1,302 ovarian cancer patients including 122 (9.4%) cases of mucinous carcinoma were evaluated for survival analyses. Biological effects of Src kinase inhibition were tested using dasatinib-based therapy in a novel orthotopic mucinous ovarian cancer model (RMUG-S-ip2).</p> <p>Patients with advanced-stage mucinous ovarian cancer had significantly worse survival than those with serous histology: median overall survival, 1.67 versus 3.41 years, $P = 0.002$; median survival time after recurrence of 0.53 versus 1.66 years, $P < 0.0001$. Among multiple ovarian cancer cell lines, RMUG-S-ip2 mucinous ovarian cancer cells showed the highest Src kinase activity. Moreover, oxaliplatin treatment induced phosphorylation of Src kinase. This induced activity by oxaliplatin therapy was inhibited by concurrent administration of dasatinib. Targeting Src with dasatinib in vivo showed significant antitumor effects in the RMUG-S-ip2 model but not in the serous ovarian carcinoma (SKOV3-TR) model. Combination therapy of oxaliplatin with dasatinib further showed significant effects on reducing cell viability, increasing apoptosis, and in vivo antitumor effects in the RMUG-S-ip2 model.</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>Our results suggest that poor survival of women with mucinous ovarian carcinoma is associated with resistance to cytotoxic therapy. Targeting Src kinase with a combination of dasatinib and oxaliplatin may be an attractive approach for this disease.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 松尾 高司	
論文審査担当者	(職) 氏名
	主査 大阪大学教授 木村 正
	副査 大阪大学教授 森中 暁一
	副査 大阪大学教授 野々村 祝夫
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>卵巣癌は婦人科腫瘍の中で最も死亡率の高い癌である。粘液性卵巣癌は稀な組織型の一つであり、その詳細な臨床予後・病態生理など未だ不明な点が多く存在する。粘液性卵巣癌は組織学的及び分子生物学的に粘液型結腸癌に類似している点が多いと考えられている。結腸癌ではSrcを介したオキサリプラチン耐性が問題となっており、本研究では粘液性卵巣癌におけるSrcのメカニズムを解析した。まず1302例の卵巣癌患者の生存解析を行い、粘液性卵巣癌 (9.4%) は漿液性卵巣癌 (53.6%) に比し進行期及び再発癌で有為に予後不良であることを示した。次に粘液性卵巣癌細胞株は漿液性卵巣癌株に比べ高い化学療法抵抗性を7種の抗癌剤で示した。粘液性卵巣癌はSrcの活性が高く、オキサリプラチンにて誘導されるSrc活性はダサチニブの併用投与で阻害された。この2剤併用は粘液性卵巣癌に対して相加・相乗的に抗腫瘍効果を<i>in-vitro</i> 及び <i>in-vivo</i>で示し、今後の臨床応用が期待される治療法として示唆される。本研究は学位授与に相当すると考えられる。</p>	