

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination |
| Author(s)    | 中塚, えりか   |
| Citation     |   |
| Issue Date   |   |
| Text Version | none  |
| URL          | <a href="http://hdl.handle.net/11094/69258">http://hdl.handle.net/11094/69258</a>   |
| DOI          |   |
| rights       |   |
| Note         |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

|  |                   |
|--|-------------------|
| (申請者氏名) 中塚 えりか   |                   |
| 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 野口 眞三郎 |
|  | 副 査 大阪大学教授 森 正樹   |
| 論文審査の結果の要旨   |                   |
| <p>本研究は、まず、卵巣癌において plasmin activator inhibitor 1 (PAI-1) の高発現が予後不良因子であることを、手術標本の免疫染色による検討及びパブリックデータベースを用いた解析から明らかにした。続いて、新規 PAI-1 阻害剤 IMD-4482 が <i>in vitro</i> で PAI-1 陽性卵巣癌細胞株の細胞の浸潤能及び vitronectin への接着能を阻害することを確認した。さらに、その機序として、IMD-4482 によって PAI-1/uPA/uPAR 複合体が解離することで、この複合体と Integrin <math>\alpha V \beta 3</math> との結合が阻害され、FAK 及び ERK のリン酸化が抑制されることを、Western blotting 及び免疫沈降により示した。最後に卵巣がんモデルマウスを用いて、IMD-4482 が <i>in vivo</i> で腹膜播種を有意に抑制することを確認した。本研究は、PAI-1 を標的とした治療の可能性について、臨床データの解析から基礎実験までの幅広い研究を通して論理的に明らかにしたものであり、学位論文に値すると考えられる。</p> |                   |

## 論 文 内 容 の 要 旨

## Synopsis of Thesis

|  |  |
|--|--|
| 氏 名<br>Name  | 中塚 えりか   |
| 論文題名<br>Title  | Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent prognostic factor of ovarian cancer and IMD-4482, a novel plasminogen activator inhibitor-1 inhibitor, inhibits ovarian cancer peritoneal dissemination<br>(PAI-1 は卵巣癌の独立予後因子であり、新規 PAI-1 阻害薬は卵巣癌の腹膜播種を抑制する) |
| 論文内容の要旨  |  |
| 〔目 的(Purpose)〕<br>plasmin activator inhibitor I (PAI-1) は、いくつかの癌種においてその高発現と予後との関連が報告されている。今回我々は、卵巣がんにおいてPAI-1の発現を検討し、さらに開発中の新規阻害剤を用いてその抗腫瘍効果を検討した。   |  |
| 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕<br>まず卵巣がん手術症例 154 例の組織切片を用いて PAI-1 を免疫染色し、その予後に与える影響を検証した。その結果、卵巣がん組織において PAI-1 は68% (104/154) で強発現していた。PAI-1 強発現群で有意なPFSの短縮を認め (中央値 ; 19.5 vs. 28.5 ヶ月)、特に漿液性腺癌 stage II-IV 期において PAI-1 は独立した予後不良因子であった (PFS 中央値 ; 13.0 vs. 19.5 ヶ月)。パブリックデータベースを用いた解析においても、PAI-1 mRNA 及び PAI-1 遺伝子の高発現は、卵巣がん及び卵巣漿液性腺癌の予後不良因子であった。<br>続いて、卵巣がん細胞株における PAI-1 の発現を検討したところ、6 種中 3 種に PAI-1 の高発現を認めた。発現陽性細胞に対して、新規 PAI-1 阻害剤 IMD-4482 を投与すると、細胞の浸潤能及び vitronectin への接着能が抑制され、FAK 及び ERK のリン酸化が抑制された。一方、陰性株ではそのような効果は認めなかった。<br>PAI-1 阻害薬が、PAI-1 陽性細胞の vitronectin へ接着のみを抑制したことから、PAI-1 と uPA/uPAR 複合体、Integrin $\alpha V \beta 3$ の関係に着目して免疫沈降を行った。その結果、IMD-4482 によって PAI-1/uPA/uPAR 複合体が解離することで、この複合体と Integrin $\alpha V \beta 3$ との結合が阻害され、FAK 及び ERK のリン酸化が抑制されることが示唆された。<br>最後に Xenograft モデルマウスを用いて、IMD-4482 の抗腫瘍効果を検討した。IMD-4482 は腹膜播種を有意に抑制し、免疫組織染色にて腫瘍内の FAK のリン酸化が抑制されていることを確認した。 |  |
| 〔総 括(Conclusion)〕<br>PAI-1 は卵巣がんの約 3 分の 2 に強発現し、PAI-1 強発現は特に漿液性腺癌において予後不良因子であった。PAI-1 阻害剤は卵巣がん細胞の浸潤能及び vitronectin への接着能を抑制し、卵巣癌モデルマウスにおいても抗腫瘍効果を示し、有効な治療となる可能性が示唆された。   |  |