

Title	Dedifferentiation of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in hypoxia
Author(s)	久保田, 哲
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/76250">http://hdl.handle.net/11094/76250</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) 久保田 哲

	(職)	氏名
論文審査担当者	主査 大阪大学教授	木村 正
	副査 大阪大学教授	川口 浩
	副査 大阪大学教授	森井 英一

## 論文審査の結果の要旨

CTOS(Cancer Tissue-Originated Spheroid)法を用いて、子宮頸部小細胞がんの分化のメカニズムを解析した。CTOS法とは、腫瘍の上皮成分のみをスフェロイド培養する方法である。

子宮頸部小細胞がん7例のCTOSパネルを作成した。それらを用いて低酸素と分化の関連を検討した。CTOSパネルの1つであるcerv21において、低酸素によってChromogranin AとSynaptophysinの発現は抑制された。小細胞がんの表面抗原であるCD99を用いてフローサイトメトリーを行った結果、低酸素によってCD99の発現は抑制された。HIF1 $\alpha$ をノックダウンすると、これらの低酸素による変化は抑制された。また、Notch阻害剤を用いても同様にこれらの低酸素による変化は抑制された。

以上の結果より、子宮頸部小細胞がんにおいて、低酸素はその分化を制御する因子の1つであると考えられた。上記内容の発表によって、博士学位に値すると考える。

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	久保田 哲
論文題名 Title	Dedifferentiation of neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix in hypoxia (子宮頸部小細胞がんの低酸素による脱分化)
論文内容の要旨	
<p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>子宮頸部小細胞がんは子宮頸がんの中ではまれな組織型である。そして、その予後は他の組織型と比較して不良である。しかし、まれな腫瘍であることから研究のプラットフォームがなく、子宮頸部小細胞がんの生物学的特性や有効な治療法は不明のままである。今回、我々は子宮頸部小細胞がんの分化のメカニズムを解明することを目的とした。</p>	
<p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>我々はCTOS(Cancer Tissue-Originated Spheroid)法を用いて研究を行った。CTOS法とは、腫瘍の上皮成分のみをスフェロイド培養する方法であり、それは元の腫瘍の分化状態を維持している。</p> <p>子宮頸部小細胞がん7例のCTOSパネルを作成した。CTOS内部、及びCTOSから作成したxenograft tumor内部において、小細胞がんのマーカであるChromogranin Aの発現レベルは細胞間でheterogenousであった。</p> <p>低酸素が様々な腫瘍において分化状態に関与するという報告があったことから、子宮頸部小細胞がんにおいて低酸素と分化の関連を検討した。CTOSパネルの1つであるcerv21において、低酸素によってChromogranin AとSynaptophysinの発現は抑制された。小細胞がんの表面抗原であるCD99を用いてフローサイトメトリーを行った。その結果、低酸素によってCD99の発現は抑制された。HIF1<math>\alpha</math>をノックダウンすると、これらの低酸素による変化は抑制された。また、Notch阻害剤を用いても同様にこれらの低酸素による変化は抑制された。</p> <p>その他の子宮頸部小細胞がんのCTOSラインにおいても、低酸素によって小細胞がんマーカ発現は抑制された。</p>	
<p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>子宮頸部小細胞がんにおいて、低酸素はその分化を制御する因子の1つであると考えられた。また、低酸素で誘導される分子のうち、HIF1<math>\alpha</math>やNotchが重要な役割を担っていると考えられた。</p>	