



Title	Heterogenous chemosensitivity of a panel of organoid lines derived from small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix
Author(s)	田中, 稔恵
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87701
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	田中 稔恵
論文題名 Title	Heterogenous chemosensitivity of a panel of organoid lines derived from small cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix (子宮頸部小細胞癌由来のオルガノイドパネルにおける薬剤感受性の多様性)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 子宮頸部小細胞癌は予後不良な疾患であるが、現時点では確立した治療法がない。稀な疾患であるために、疾患モデルも乏しく、研究開発が進んでいない。そこでがん初代三次元培養法であるCancer Tissue-Originated Spheroid(CTOS)法を用いて、培養パネルを構築し、臨床で用いられている様々な薬剤の感受性を評価した。	
〔方法(Methods)〕 子宮頸部小細胞癌11例由来のCTOSパネルを作製し、薬剤感受性試験およびマイクロアレイ解析を行い、感受性に関与する遺伝子発現プロファイルを検討した。さらに、イリノテカンの感受性が顕著に高いラインについて、遺伝子・蛋白発現、薬物代謝解析を行い、作用機序を検討した。	
〔成績(Results)〕 解析したすべての薬剤は、患者間で多様な感受性を示した。薬剤感受性と関連する遺伝子プロファイルが抽出された。イリノテカンに極めて感受性の高いCerv54では、細胞内SN38は検出感度以下で、代謝酵素CESの発現・活性は肝臓と比較して著明に低かった。さらにCES阻害剤は感受性に影響しなかった。これらの結果から、Cerv54でのイリノテカンの新しい作用機序の存在が示唆された。	
〔総 括(Conclusion)〕 CTOSは薬剤感受性の多様性や機序を理解する上で有用であり、抗癌剤の作用機序の解明や開発に寄与する可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田中 稔恵			
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	熊 郷 淳
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫
論文審査の結果の要旨 子宮頸部小細胞癌は予後不良な疾患であるが、現時点では確立した治療法がない。稀な疾患であるために、疾患モデルも乏しく、研究開発が進んでいない。そこでがん初代三次元培養法であるCancer Tissue-Originated Spheroid(CTOS)法を用いて子宮頸部小細胞癌11例由来のパネルを作製し、薬剤感受性試験およびマイクロアレイ解析を行い、感受性に関与する遺伝子発現プロファイルを検討した。解析したすべての薬剤は、患者間で多様な感受性を示し、薬剤感受性と関連する遺伝子プロファイルが抽出された。 さらに、イリノテカンの感受性が顕著に高いラインであるCerv54について、遺伝子・蛋白発現、薬物代謝解析を行い、作用機序を検討した。Cerv54では、細胞内SN38は検出感度以下で、代謝酵素CESの発現・活性は肝臓と比較して著明に低かった。さらにCES阻害剤は感受性に影響しなかった。これらの結果から、Cerv54でのイリノテカンの新しい作用機序の存在が示唆された。 CTOSは薬剤感受性の多様性や機序を理解する上で有用であり、抗癌剤の作用機序の解明や開発に寄与する可能性がある。 以上は、学位に値するものと認める。			