



Title	An immature inhibin - α - expressing subpopulation of ovarian clear cell carcinoma cells is related to an unfavorable prognosis
Author(s)	楠本, 真也
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87850
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 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	楠本 真也
論文題名 Title	An immature inhibin- α -expressing subpopulation of ovarian clear cell carcinoma cells is related to an unfavorable prognosis (卵巣明細胞癌におけるインヒビン α 発現細胞は予後不良因子である)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 Ovarian clear cell carcinoma (OCCC) has low sensitivity to chemotherapy. However, OCCC patients are still treated with conventional chemotherapies such as platinum and taxane, because effective alternative treatments have not been identified. Therefore, the prognosis of OCCC is poor, particularly in advanced stages. Recently, a subpopulation of tumor cells with immature and dormant feature has been described to be critically involved in metastatic dissemination and therapy resistance. There is currently no biomarker that can efficiently reflect such subpopulation in OCCC. Therefore, the development of novel therapy and biomarkers for them is important. 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Immunohistochemically, inhibin-α (INHA)-expressing tumor cells were detected only in OCCC among various types of ovarian tumors. By comparing the expression of INHA and Ki-67, INHA-expressing tumor cells were revealed to be less proliferative. INHA-knockout and -knockdown cells showed a significantly higher proliferative effect on OCCC. When spheroids and chemoresistant cells were derived from OCCC cell lines, the expression level of INHA was elevated. Moreover, prognostic analysis with 69 surgically resected OCCC cases revealed that the increased INHA expression was an independent unfavorable prognostic factor. The expression levels of vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-C were higher in INHA-high population than in INHA-low population. 〔総 括(Conclusion)〕 In this study, we identified that INHA was expressed in less proliferative tumor epithelial cells of OCCC and upregulated in spheroids and chemoresistant cells. Moreover, we showed INHA-positive cells had high angiogenic potential, leading to unfavorable prognosis. These findings suggested that INHA would be a prognostic biomarker.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 楠本 真也			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	木井 英一
	副 査	大阪大学教授	木村 正
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫

論文審査の結果の要旨

本研究では、卵巣明細胞癌におけるInhibin- α (INHIA)の予後不良因子の可能性を明らかにした。上皮性卵巣腫瘍の主な組織型である、漿液性、粘液性、明細胞、類内膜のヒト病理組織標本を用いて免疫組織化学染色を行い、明細胞にのみ腫瘍上皮にINHIA陽性細胞が認められたことに着目していた。そしてこのINHIA陽性細胞において増殖マーカーであるki-67の発現が乏しいことを起点に、in-vitroの解析を行っていた。卵巣明細胞癌細胞株を用い、三次元培養や抗がん剤負荷によってINHIAの発現が亢進することやINHIAの発現を抑制させると細胞増殖が亢進すること、そして公開されている遺伝子発現データベースを解析しINHIA陽性細胞が血管新生作用の高い細胞であることを明らかにした。さらに臨床データを用い、INHIA陽性症例がINHIA陰性症例と比べて予後不良であることや単・多変量解析において一般的な予後因子と比べてINHIAが有意な不良因子であることも見出した。

令和4年1月26日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判断した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。