

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	井上 佳代
論文担当者	主査 鈴木 敬一郎
	副査 山門 亨一郎
	副査 池内 浩基
学位論文名	Expression of Hedgehog Signals and Growth Inhibition
	by Itraconazole in Endometrial Cancer
	(子宮体がんにおけるヘッジホッグシグナル系の発現とイトラ
	コナゾールによる増殖抑制)
論文審査の結果の要旨	
<p>イトラコナゾールは古くから使用されている抗真菌薬であり、Hedgehog シグナルの阻害作用ならびに抗腫瘍効果が報告されており、申請者らも種々の進行癌、難治がんに対する化学療法にイトラコナゾール内用液を併用することで予後を改善できることを報告してきた。本研究では子宮体がん、類内膜癌を対象に手術摘出標本を用いて、ソニックヘッジホッグ (sHh)、GLI1、progesteron receptor (PR)、p53、chemokine ligand 18 (CCL18)の免疫染色を行った結果、手術進行期 IA 期、類内膜癌 Grade1/2 (術後再発した症例 4 例、再発していない症例 10 例)のすべての症例で、sHh と GLI1 の免疫染色が陽性であった。またヒト子宮体がん細胞株の HEC-1A と Ishikawa を用いた検討では、イトラコナゾールが容量依存性、時間依存性に Ishikawa および HEC-1A の増殖を抑制し、濃度 10^{-6} M では細胞生存率はコントロールに比べ、48、96 時間後にそれぞれ、90%、79% (HEC-1A)、80%、65% (Ishikawa) と抑制した。細胞遊走アッセイでは、Ishikawa も HEC-1A も遊走は見られなかった。以上により子宮体がんでのヘッジホッグシグナル系の発現を確認し、子宮体癌の癌化にヘッジホッグシグナル系が関与している可能性を示し、イトラコナゾールは <i>in vitro</i> において子宮体がん細胞株の増殖を通常内服用量で抑制することを確認している。臨床的応用として、単剤でも化学療法と併用しても、子宮体がんに対する抗腫瘍効果を有する可能性を示し、イトラコナゾール単剤による window-of-opportunity 試験およびイトラコナゾール併用化学療法の第 2 相試験も開始している。</p> <p>子宮体がんにおけるイトラコナゾールに関する基礎研究および臨床研究は未だ報告されておらず、本研究は学位授与に値すると判断した。</p>	