

り、このことは、広い意味での網膜の光覚のダイナミックレンジが狭くなっていることを示唆している。糖尿病患者においては網膜症をみとめなくとも、暗順応、明順応が障害されていると結論された。

この研究結果は、糖尿病患者において、網膜症をみとめない時期から網膜内機能異常があることを、過去に例がないほど明瞭に示している。また、実地の臨床応用も十分可能な検査方法であり、眼科臨床、あるいは病態生理学的にさらに発展させることができる研究内容である。

以上の点から、主査と副主査は規定の各種審査試験、並びに博士學位論文公聴会（平成19年2月6日）を実施し、慎重に審査した結果、本論文は医学博士の学位を授与するに値するものと判断された。

氏名	中井英勝
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	医第932号
学位授与の日付	平成19年3月22日
学位授与の要件	学位規程第4条第1項該当
学位論文題目	Hypoxia inducible factor 1- α expression as a factor Predictive of efficacy of taxane/platinum chemotherapy in advanced primary epithelial ovarian cancer (原発性上皮性卵巣癌における化学療法奏効性規定因子としての HIF1- α の検討)
論文審査委員 (主査)	教授 星 合 昊
(副主査)	教授 福 岡 正 博
(副主査)	教授 義 江 修

論文内容の要旨

【目的】

HIF 1- α (hypoxia inducible factor 1- α) は tumor hypoxia によって惹起される腫瘍増殖因子として注目されており、様々な固形癌における予後因子として報告されている。しかし原発性上皮性卵巣癌における HIF 1- α の予後との関連性については未だ明らかでない。また近年、卵巣癌細胞株を用いた in vitro の検討で Paclitaxel が HIF 1- α の腫瘍増殖作用を抑制することが報告された。そこで進行原発性上皮性卵巣癌における HIF 1- α と化学療法の効果および予後との関連性について検討を行った。

【方法】

手術摘出組織の研究使用の承諾が得られた臨床進行期 III, IV 期の原発性上皮性卵巣癌 52 例（漿液性腺癌 29 例、類内臓腺癌 9 例、粘液性腺癌 5 例、明細胞癌 9 例）を対象に western blot 法にて HIF 1- α 発現を検討した。対象症例は全例、術後化学療法として Paclitaxel/Carboplatin 療法が施行された。

【結果】

検討症例中 36 例 (62.9%) に HIF 1- α 発現を認めた。術後 TC 療法の直接効果判定のための測定可能病変を有する症例 38 例における overall response rate (OR rate) は HIF 1- α 発現例 66.7%、HIF 1- α 非発現例 45.5% であり、complete response rate (CR rate) は HIF 1- α 発現例 48.1%、HIF 1- α 非発現例 18.2% であり、HIF 1- α 発現例は OR rate, CR rate のいずれも非発現例に比較して有意に高率であった。また PFS (progression free survival) の比較検討の結果、臨床進行期 III, IV 期全症例における検討では HIF 1- α 発現例と非発現例に有意差は認められなかったが、suboptimal resection 例においては HIF 1- α 発現例は非発現例と比較して有意に PFS が良好であった。

【結論】

HIF 1- α 発現は原発性上皮性卵巣癌における TC 療法の奏効性規定因子であり、suboptimal surgery が施行された臨床進行期 III, IV 期症例における予後規定因子であった。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2007 年 月 日 公表予定	出版物名 Cancer Letters
	公 表 内 容	
	全 文	2007 年 月 日 発行予定

論文審査結果の要旨

進行原発性上皮性卵巣癌は 5 年生存率 20% と予後不良の婦人科悪性腫瘍であり、進行上皮性卵巣癌に対する術後化学療法の奏効性は長期予後改善のための重要な因子である。しかし、現時点では化学療法奏効性規定因子は不明であり、進行上皮性卵巣癌の予後改善のための治療個別化規定因子の研究が基礎・臨床の両面において多角的に検討されている。

審査論文「原発性上皮性卵巣癌における化学療法奏効性規定因子としての HIF 1- α の検討」では、低酸素状態において惹起される hypoxia inducible factor 1- α (HIF 1- α) 発現について原発性上皮性卵巣癌を対象として western blot 法を用いて検討を行い、HIF 1- α は vascular endothelial cell growth factor (VEGF) の発現調節に関連した卵巣癌腫瘍増殖因子であることを明らかにするとともに、進行原発性上皮性卵巣癌に対する標準化学療法であるタキサン系抗癌剤併用化学療法の奏効性規定因子であることを報告した。さらに、HIF 1- α 発現は臨床進行期 III・IV 期で suboptimal surgery がなされた原発性上皮性卵巣癌の有用な予後規定因子である事が報告された。

公聴会においては副査よりタキサン系抗癌剤の HIF 1- α 発現腫瘍に対する抗腫瘍効果発現に関する基礎的根拠、同様の薬理学的作用を有する抗癌剤との効果比較、本論文において確認されたタキサン系抗癌剤の HIF 1- α 発現卵巣腫瘍に対する有効性の検証のための臨床試験の構築について確認がなされ、さらに参加者より HIF 1- α 発現による血管新生作用と抗癌剤奏効性との関連等について質疑が行われたが、いずれについても実験成績と文献的考察から十分な対応がなされた。

今回の中井英勝君の報告は、原発性上皮性卵巣癌における HIF 1- α 発現の臨床病理学的意義を明らかにし、HIF 1- α 発現がタキサン併用化学療法の奏効性規定因子であることを明らかにした基礎的ならびに臨床的意義のある成績であり、学位授与に値する内容であると認める。