

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 加藤 容崇

主査 准教授 神山 俊哉  
審査担当者 副査 教授 平野 聡  
副査 教授 大場 雄介  
副査 教授 田中 伸哉

## 学位論文題名

ヒト腫瘍における COX-2 発現の分子病理学的解析

腫瘍における COX-2 過剰発現は多くの組織で報告されており、COX-2 過剰発現は正常上皮における腫瘍形成に関与し、癌組織では腫瘍細胞の増殖能の上昇、抗アポトーシス、リンパ管や毛細血管など脈管新生を促進することが知られているが、進行大腸癌患者に対する COX-2 阻害薬を用いた臨床試験では薬理学的有効性は証明されていない。本検討では、腫瘍細胞組織中での COX-2 発現の意義を明確にするために、大腸癌および髄膜腫、転移性脳腫瘍に対し免疫組織化学的検討を行い、大腸癌に対して分子生物学的検討を行った。申請者は免疫組織化学的検討により転移性脳腫瘍および髄膜腫、大腸癌において COX-2 が高発現しており悪性形質へ寄与している可能性を示した。さらに、大腸癌に対しては分子生物学的検討も行い、癌浸潤先進部における癌細胞と間質細胞との COX-2 発現の正のフィードバック回路の存在が想定され悪性形質に関与する可能性を示した。

発表後、副査の平野聡教授から、免疫染色の評価法、COX-2 陰性であることの意義、癌間質の定義について質問があった。副査の大場雄介教授から、病理学的評価法、統計学的評価の妥当性、COX-2 発現と予後の評価および考察、EP レセプター分子について質問があった。副査の田中伸哉教授からは病理診断への応用可能性、今後の展望などについて質問があった。主査の神山俊哉准教授からは髄膜腫における COX-2 発現と予後についての考察、COX-2 と Stemness との関連について質問があった。

申請者はいずれの質問に対しても、検討を行った際の具体的評価法や既報の論文等を引用し適切に回答した。

この論文は癌に対する COX-2 阻害薬の有効性を解明し、COX-2 発現の腫瘍に対する悪性形質への寄与を証明する上で重要な知見を提示しており、腫瘍生物学のさらなる発展に寄与するものと期待される。審査員一同はこれらの成果を高く評価し大学院過程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。