

氏名	今田孝子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3065 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	COX-2 induction by heparanase in the progression of breast cancer (乳癌の進行においてCOX-2はヘパラーナーゼにより誘導される)
論文審査委員	教授 小出典男 教授 平松祐司 助教授 伊達洋至

#### 学位論文内容の要旨

乳癌は、癌細胞が乳管内または小葉内に限局し間質への浸潤がないものを ductal carcinoma in situ(DCIS)、基底膜を破って間質に癌細胞が浸潤したものを Invasive cancer と定義している。基底膜を破る際に重要な役割を果たすのがヘパラーナーゼであり、血管新生にも関与している。また、COX-2 も VEGF や b-FGF を誘導し血管新生に関与している。ヘパラーナーゼと COX-2 それぞれについては乳癌において浸潤、転移と関連があるといった報告があるが、両者の発現に関連性があるという報告はまだ認めない。今回我々は、ヘパラーナーゼと COX-2 が関連性をもって腫瘍の浸潤、転移に働きかけているのではないかと考え、乳癌の Invasive cancer と DCIS の切除切片 103 例を用いてヘパラーナーゼと COX-2 の発現の有無を検討した。その結果 1)ヘパラーナーゼと COX-2 は腫瘍組織中の局在が同一であった。2) ヘパラーナーゼは DCIS よりも Invasive で発現率が高かった。3)ヘパラーナーゼと COX-2 の発現には強い相関が認められ、特に Invasive cancer でその相関を強く認めた。4)ヘパラーナーゼが発現している症例は必ず COX-2 が発現していた。以上より乳癌が浸潤する過程においてヘパラーナーゼが発現を高め、COX-2 もそれに伴って発現を高めており、ヘパラーナーゼと COX-2 は関連性をもって乳癌の進展に強く相関していることが示唆された。ヘパラーナーゼに特異的な阻害剤が開発されれば、同時に COX-2 の発現も制御され、乳癌の進展の抑制に用いることができる可能性があると考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、乳がんの浸潤・転移におけるヘパラーナーゼと COX-2 の発現について検討した論文である。乳がんの Invasive cancer、ductal carcinoma in situ の手術摘出標本 103 例を用いて、ヘパラーナーゼと COX-2 の発現を免疫組織学的手法と in situ hybridization の手法を用いて検討したところ、両者は腫瘍組織内での局在が同じであり invasive cancer での発現が高率であったとしている。大川らが既報において、食道がんの進行においてヘパラーナーゼにより COX-2 が誘導され、癌先端部でその発現が亢進していることを報告している。本研究は食道がんと同様の現象が乳がんにおいても認められるとの重要な知験を得たものとして価値のある業績であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。