

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目「婦人科腫瘍における Thymidine Phosphorylase を用いた治療個別化の可能性」

学位申請者 信田 政子

審査結果内容：

Thymidine phosphorylase (TP)は、血管新生因子であるが、5-FU プロドラッグの活性化にかかわることから、効果予測バイオマーカーと考えられている。しかし、婦人科腫瘍では、すでに同薬剤が承認されている子宮頸癌以外での TP や 5-FU の代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)の発現についての検討は乏しい。そこで、TP の酵素活性、蛋白発現を婦人科悪性腫瘍について検討した。子宮頸癌では、TP/DPD 比が 1 以上であり 5-FU プロドラッグの抗腫瘍効果との関連が示された。さらに、卵巣癌（特に明細胞腺癌）、子宮体癌の中にも TP/DPD 比が 1 以上の例が半数以上に認められた。この結果に基づいて、申請者は、卵巣癌、子宮体癌の中にも、5-FU プロドラッグの適応例があり、かつ投与するに当たり、TP/DPD 比がその効果を予測するバイオマーカーである可能性について言及した。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

1. TP, DPD の ELISA による測定と酵素活性について
2. TP 産生細胞、特に腫瘍細胞とマクロファージの関連について
3. 血管増生の測定法とその意義について
4. TP/DPD 比と薬剤効果の相関性はどのように確認されているのか
5. TP の機能の中で 5-FU プロドラッグの活性化と血管新生作用の相反する点について
6. TP や DPD の活性比、血管新生の程度、組織系などをどのように個別化治療に活用していくのか
7. 今後、卵巣明細胞腺癌等の細胞株を用いた基礎研究、さらに全国的な症例登録データベースと連動させた前向き臨床研究に展開する予定はあるのか
8. 今後の研究の進め方、とくに基礎実験として、培養細胞系やヌードマウスの利用について

これらの質問に対して申請者は、自身の今までの研究から得られた知見と文献的なエビデンスをもとにわかりやすく的確に回答した。さらに本研究の限界と今後の研究の必要性を十分に理解し、本研究の展開を述べた。とくに卵巣癌の新たな治療戦略につながる展開に言及し、大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 信田 政子 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	徳田 裕	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	佐藤 慎吉	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	小林 広幸	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	貞廣 莊太郎	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	三上 幹男	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)