

[別紙 2]

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 湯 暁 暉

本研究は gonadotropin-releasing hormone (GnRH)アンタゴニスト Cetrorelix に  
よるヒト上皮性卵巢癌細胞株 HTOA に対する直接的細胞増殖抑制効果を検証  
し、さらに、そのメカニズムについて、細胞周期およびアポトーシスの観点よ  
り検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. RT-PCR 法により GnRH レセプターおよび GnRH の mRNA は、ともに HTOA  
細胞株に発現していることが確認された。さらに、その PCR 産物は DNA  
シーケンサーにより同定された。
2. Cetrorelix の HTOA 細胞に対する直接的細胞増殖抑制効果は、DNA への 5-  
bromo-2'-deoxyuridine (BrdU)取り込み法にて DNA 合成能を解析した。  
Cetrorelix はヒト上皮性卵巢癌細胞株 HTOA の DNA 合成能を明らかに抑制  
し、直接的な細胞増殖抑制効果を示した。
3. フロサイトメトリーで細胞周期の分布を解析した結果、Cetrorelix は  
HTOA 細胞において G1 期停止を誘導した。
4. Western blot 法にて G1 期進行の制御にかかわる主要な因子のタンパク発現  
量の変動を検討した結果、サイクリン A、Cdk2 のタンパク発現量の減少お  
よび p21、p53 のタンパク発現量の増加が認められ、これらが G1 期停止の

誘導に関与していることが示唆された。

5. フローサイトメトリーと TUNEL 法にて GnRH アンタゴニスト Cetrorelix の HTOA 細胞におけるアポトーシス誘導効果を確認することができた。

以上、本論文はヒト上皮性卵巣癌細胞株 HTOA において GnRH レセプターおよび GnRH の mRNA を発現しており、GnRH アンタゴニスト Cetrorelix による直接的細胞増殖抑制効果が認められた。この増殖抑制作用は、細胞周期の G1 期停止およびアポトーシスの誘導によるものと考えられ、また、G1 期停止の誘導は、細胞周期制御因子のサイクリン A、Cdk2 の減少および p21、p53 の増加が関与していることが示唆された。本研究は癌細胞に対する GnRH アンタゴニストの細胞増殖抑制効果の作用メカニズムの解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。