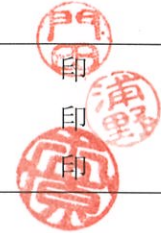


論文審査及び最終試験又は学力の確認の結果の要旨

(甲)・乙	氏名	Puja Dey
学位論文名	Development of Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma from Benign Ovarian Serous Cystadenoma Cells	
学位論文審査委員	主査	門田 球一
	副査	浦野 健
	副査	平原 典幸



論文審査の結果の要旨

卵巣上皮性がんの中で漿液性がんは播種を主体に進展して予後不良である。漿液性がんは高異型 (HGSC, high-grade serous carcinoma) と低異型 (LGSC, low-grade serous carcinoma) に分かれ、前者は卵巣上皮性がんの中で最も高頻度であり、発生起源や病態はよく知られている。しかし、後者は稀な疾患で、漿液性嚢胞腺腫を発生起源とする仮説があるが、その詳細は不明である。今回、申請者は漿液性嚢胞腺腫の不死化細胞を樹立した上で、*in vitro* 発がんモデルを構築し、LGSC の発がん分子機構を明らかにすることを目的とした。まず、手術により摘出した漿液性嚢胞腺腫の細胞を初代培養した。次に、*cyclinD1*、*CDK4*、*hTERT* の遺伝子導入を行ったところ、老化が誘導されることなく、恒常的な細胞培養が可能で不死化に成功した (HOVs-cyst-1細胞)。申請者の研究室がこれまで行った日本人の LGSC とその前がん病変とされる境界悪性腫瘍の発がんドライバー遺伝子の解析では、LGSC における *PIK3CA* 変異が60%と高率で、*BRAF* 変異が20%、*ERBB2* 変異が30% に認められた。一方、欧米人では *KRAS* 変異が高いことが報告されている。以上より、不死化 HOVs-cyst-1 細胞にさらに変異型 *PIK3CA* あるいは変異型 *KRAS* を遺伝子導入することにした。ヌードマウスへの細胞皮下接種で、HOVs-cyst-1 細胞は腫瘍を形成せず、変異型 *PIK3CA*、変異型 *KRAS* のそれぞれの単独導入でも腫瘍形成は見られなかった。しかし、両者を同時に導入した HOVs-cyst-1 細胞では腫瘍形成能がみられ、病理組織学的検討ではヒト LGSC に相当する組織学的所見を認めた。以上、良性の漿液性腺腫細胞への変異型 *PIK3CA* および変異型 *KRAS* の遺伝子導入により、世界で初めて LGSC の *in vitro* 発がんモデル構築に成功した。LGSC の発がん経路として *PIK3CA*/*AKT*/*mTOR* および *KRAS*/*BRAF*/*ERK* 経路の双方の活性化が必要であることが示唆され、学術的価値の高い研究成果である。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

本研究では漿液性嚢胞腺腫から樹立した不死化細胞に変異型 *PIK3CA* と変異型 *KRAS* の両者を導入した細胞をヌードマウスに接種し、低異型漿液性がんの所見を確認した。質疑への応答は適切で関連知識も豊富であった。LGSC の発がん経路を解明する糸口となる成果で、学位授与に値すると判断した。
(主査: 門田 球一)

申請者は、低異型漿液性がんの *in vitro* 発がんモデルの構築に世界で初めて成功しており、重要かつ将来性のある研究成果である。英語による審査会であったが非常に英語も上手で堂々と発表した。関連知識も豊富で、かつ質疑応答も的確で学位授与に値すると判断した。(副査: 浦野 健)

予後不良な疾患である卵巣上皮性がんのなかでも分子生物学的特性が十分には解明されていない低異型 (LGSC) に着目し発がん経路の探究を行った。更なる研究成果が期待される結果で、詳細に考察された発表であり学位授与に値すると判断した。
(副査: 平原 典幸)