

甲 乙	氏 名	SOHEL HASIBUL ISLAM
学 位 論 文 名	Establishment of a Novel In Vitro and In Vivo Model to Understand Molecular Carcinogenesis of Endometriosis-Related Ovarian Neoplasms	
学位論文審査委員	主 査	竹谷 健
	副 査	新野 大介
	副 査	山根 正修

論文審査の結果の要旨

子宮内膜症は女性の5～15%に認められ、そのうち0.5～1%が腫瘍化を伴うとされており、日本ではその頻度が4%と著しく高い。その多くは、卵巢チョコレート嚢胞の癌化であり、Endometriosis-related ovarian neoplasms (ERONs) と称され、組織型として類内膜癌 (OEC) もしくは明細胞癌 (OCCC) を呈する。米国NCIによるERONs臨床検体を用いた網羅的遺伝子解析(以下TCGA)の結果では、*ARID1A*遺伝子変異による機能喪失を最も高率に認め、次いでRAS/ERK経路またはPI3K/AKT経路の活性化、c-Myc過剰発現などに関与する遺伝子異常を特徴とするが、詳細な発がん分子機構はわかっていない。本研究では、ERONの発がん機構を解明するため、新規のin vitroおよびin vivo発がんモデルを樹立した。53歳の卵巢子宮内膜症患者から単離した上皮細胞に、レンチウイルスを用いてCyclin D1、CDK4、およびhTERT遺伝子を導入して、不死化細胞株 HMOsisEC7 を作製した。また、HMOsisEC7に対して、TCGAによる遺伝子解析結果を元に、*ARID1A*遺伝子のノックアウトを行い、次いでRAS/ERK経路またはPI3K/AKT経路の活性化をmimicする*KRAS*遺伝子変異、*PIK3CA*遺伝子変異、*AKT*過剰発現を導入し、さらにc-MYCの過剰発現を追加することで、複数の変異細胞株を樹立した。*in vitro*での増殖、浸潤能解析の結果、3重変異細胞株は3重変異株よりも強い悪性挙動を示した。*in vivo*では、2重変異細胞株では免疫不全マウスにおいて造腫瘍能は認めなかったが、*ARID1A*欠損を前提に、*KRAS*遺伝子変異/c-Myc過剰発現またはAKT過剰発現/c-Myc過剰発現を組み合わせた3重変異細胞株は明確な造腫瘍能を呈した。興味深いことに、SCIDマウス (B細胞・T細胞欠損) では発生した腫瘍は組織学的に明細胞癌を呈した一方、ヌードマウス (T細胞欠損だがB細胞保持) においては類内膜癌であった。同一の変異細胞株を用いたにもかかわらず、異なる組織型が形成されたことは、B細胞を介した腫瘍免疫微小環境が組織型の多様性に寄与する可能性を示している。以上の結果は、*ARID1A*欠損、RAS/ERKまたはPI3K/AKT経路の活性化、さらにc-Mycの過剰発現がERON発生に必要であること、加えてB細胞を介する免疫因子が組織型の分岐に関与する可能性を初めて明らかにした。

最終試験又は学力の確認の結果の要旨

申請者はERONsの発がん機構を解明するために、新たなin vitro・in vivoモデルを樹立するために、良性子宮内膜症性嚢胞由来の不死化した上皮細胞にERONsで見られる複数の遺伝子変異を導入した結果、*ARID1A*遺伝子欠損と*KRAS*変異またはAKT活性化、さらにc-Myc過剰発現の組み合わせにより、免疫不全マウスで悪性腫瘍が形成した。興味深いことに、SCIDマウスでは明細胞癌、ヌードマウスでは類内膜癌を呈し、腫瘍免疫微小環境が組織型多様性に寄与する可能性が示した。このモデルはERONの分子発がん機構解明や新規治療標的探索に有用な研究成果で医学博士の学位に値すると判断した。

(主査 竹谷 健)

申請者はERONの発がん機構を解明するため、新規のin vitroおよびin vivo発がんモデルを樹立した。*ARID1A*欠損、RAS/ERKまたはPI3K/AKT経路の活性化、さらにc-Mycの過剰発現がERON発生に必須の遺伝子異常であることを証明した。卵巢癌の発生において貴重な研究成果であり、審査時の質疑応答でも丁寧で明確に回答し、関連する知識も豊富で、学位の授与に値すると判断した。(副査 新野 大介)

申請者はERONsの発がん機構に種々の癌遺伝子の組み合わせによる3 HITSが関与することを解明した。プレゼンテーション、ディスカッションも申し分なく博士課程学位授与に値すると判断した。

(副査 山根 正修)

(備考) 要旨は、それぞれ400字程度とする。