

氏 名 中山 真美
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 甲第451号
学位授与年月日 平成28年3月22日
審査委員 主査 教授 鈴宮 淳司
副査 教授 原田 守
副査 教授 田島 義証

論文審査の結果の要旨

卵巣がんは婦人科系がんの中で、乳がんに次ぎ2番目に罹患率が高く、増加傾向にある。卵巣がんの初期には自覚症状に乏しく、約半数の症例はⅢ・Ⅳ期の進行がんとして発見される。乳がんの5年相対生存率が93%であるのに対し、卵巣がんは61%と明らかに予後不良である。進行期卵巣がんに対する治療は、術後の残存腫瘍の有無が予後と相関することから腫瘍減量術を行い、シスプラチンとパクリタキセルを主体とした化学療法を行うのが標準である。化学療法の奏功率は80%を超えるが、ほとんどすべての症例で再発する。そのため、新しい治療戦略の構築が喫緊の課題である。そこで申請者は卵巣がんのなかで一番頻度が高い漿液性腺がんの40%以上で遺伝子増幅が観られる *CCNE1* (cyclin E1 をコードする遺伝子) に注目し基礎的検討を行った。卵巣がん患者組織ならびに卵巣がん細胞株を使用して、cyclin E1 の発現および *CCNE1* の遺伝子増幅をそれぞれ免疫染色および *in situ* ハイブリダイゼーション法で評価した。*CCNE1* の遺伝子増幅のある細胞株とない細胞株に対する *CCNE1* siRNA の効果を細胞増殖能、細胞周期への影響およびアポトーシスの観点から評価した。さらに、cyclin E1 を発現していない卵巣がん細胞株に *CCNE1* を安定導入させ、細胞増殖能を評価した。

CCNE1 の遺伝子増幅を認める場合は cyclin E1 の高発現を認めた。一方、*CCNE1* の遺伝子増幅がないにも関わらず cyclin E1 の高発現を認めた症例が存在しており、cyclin E1 の高発現には遺伝子増幅ばかりではなく転写レベルでの制御もあることを明らかにした。*CCNE1* の遺伝子増幅を認めた患者は明らかに予後不良であるが、cyclin E1 の高発現を認めただけでは予後不良とはならなかった。細胞株を用いた *CCNE1* のノックダウン実験から、*CCNE1* の遺伝子増幅に依存して、細胞周期の停止とアポトーシスの誘導により細胞増殖抑制を認めた。さらに、cyclin E1 を発現していない卵巣がん細胞株に *CCNE1* を安定導入した結果、細胞増殖能は増強した。これらの結果から、*CCNE1* は卵巣がんのドライバー遺伝子の一つであり、cyclin E1 と複合体を作り活性化するサイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase、以下 CDK) に対する阻害剤の臨床試験では *CCNE1* の遺伝子増幅が有益なバイオマーカーとなることが示唆された。卵巣がんの臨床において極めて重要な知見を示唆しており、重要な研究である。