

氏名	PUJA DEY
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第621号
学位授与年月日	令和5年 3月17日
審査委員	主査 教授 門田 球一 副査 教授 浦野 健 副査 准教授 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、発生活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、良性の漿液性嚢胞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。