

齋藤 文誉 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

子宮内膜発癌における *Pten* 遺伝子とエストロゲンの関与 : Cre/loxP system を用いた子宮内膜発癌モデルマウスによる検討

Effect of *Pten* and estrogen on endometrial carcinogenesis in endometrial cancer mouse model with Cre/loxP-mediated inactivation of the murine *Pten*

子宮内膜癌はエストロゲン依存性に発生するタイプ1と、非依存性に発生するタイプ2に分類され、タイプ1の子宮内膜癌においては癌抑制遺伝子である *Pten* の変異が高率に認められる。しかし、タイプ1の子宮内膜癌の発癌過程におけるエストロゲンと *Pten* の関連性については明らかでない。本研究はこの関連を調べるために、Cre-loxP system を用いた *Pten* 遺伝子改変マウスを用いて検討を行った。

Pten 遺伝子の exon4, 5 の両端に loxP を組み込んだ *Pten*^{loxP/loxP} マウスにおいて、Cre-loxP system によって子宮内膜のみに *Pten* の発現を欠失させ、エストロゲン曝露の有無による形態学的変化を検討した。10週生日に開腹し両側卵巣を摘出した *Pten*^{loxP/loxP} マウス8匹において、子宮内腔に空ベクター(AxCw)を注入した群(コントロール群:A群)、Cre発現アデノウイルスベクター(ade-Cre)の注入を行った群(B群)、そして子宮内腔へのade-Creの注入に加え、17 β -estradiol (E₂)持続皮下投与(10 μ g/kg per day)を行った群(C群)を作成し、2週間後に子宮を摘出し3群間で組織学的検討を行った。その結果、子宮の平均重量はA群で15.7 \pm 0.8mg、B群で15.3 \pm 0.8mg、C群で95.3 \pm 1.5mgであった。組織学的検討では、B群の8匹中7匹(87.5%)において、萎縮した子宮内膜を背景にヒトでみられる子宮内膜異型増殖症から高分化型類内膜腺癌に一致する所見が観察された。一方、A、C群に腫瘍の形成は認められず、A群では萎縮した子宮内膜が、C群では異型のない腺管の増生のみがみられた。以上から、低エストロゲン状態では、*Pten*の不活化によりエストロゲン非依存性の増殖能を獲得した腺上皮細胞のみが増殖する一方で、正常の腺細胞とその周囲にある間質細胞は萎縮するため、新生物としての形態を呈することが考えられ、この低エストロゲン状態での新生物の発生は子宮内膜癌が閉経期に好発する臨床像に矛盾しないと考察された。

審査では、1) 高エストロゲン状態での*Pten*不活化において、低エストロゲン状態と比べて新生物の発生が認められなかった理由、2) *Pten*以外の細胞内増殖シグナル経路の評価、3) モデルマウス作成の技術的問題、4) マウス子宮内膜におけるエストロゲンレセプターの発現状況、5) エストロゲン投与方法や投与量の設定、などについて多くの質問がなされ、それぞれの質問に対して満足のゆく回答が得られた。本研究は、子宮内膜発癌機構の一部では、*Pten*の不活化に加え低エストロゲン環境への移行が重要であることを示唆し、エストロゲン環境に注目した新規治療法の可能性を示した点で高く評価され、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長 乳腺・内分泌外科担当教授

岩瀬 弘 敬

審査結果

学位申請者名： 齋藤 文誉

専攻分野： 産科婦人科学

学位論文名：子宮内膜発癌における*Pten*遺伝子とエストロゲンの関与：Cre/loxP systemを用いた子宮内膜発癌モデルマウスによる検討
(Effect of *Pten* and estrogen on endometrial carcinogenesis in endometrial cancer mouse model with Cre/loxP-mediated inactivation of the murine *Pten*)

指導教官名：片瀨 秀隆

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 24 年 2 月 19 日

審査委員長 乳腺・内分泌外科学担当教授

審査委員 分子病理学担当教授

審査委員 泌尿器病態学担当教授

審査委員 バイオ情報学担当准教授

片瀨 秀隆
山本 哲郎
江藤 正俊
荒木 正健