

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	稲 川 悠 紀
論文審査担当者	主 査 先端医科学	佐 谷 秀 行		
	産婦人科学	青 木 大 輔	病理学	岡 田 保 典
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：			審査委員長：青木 大輔	
			試問日：平成26年	2月17日

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：A critical role of MYC for transformation of human cells by HPV16 E6E7 and oncogenic HRAS
 (HPV16E6E7と活性化型HRASによるヒト正常細胞の発がん機構の解析とMYC活性化の重要性)

本研究では、ヒトパピローマウイルス (HPV) E6E7と活性化型HRAS (HRAS^{G12V}) の共発現によるヒト正常細胞のがん化には、HRAS^{G12V}によるMYCタンパクの安定化、MYCの発現上昇による分化抵抗性の付与およびmTOR経路の活性化が重要であることを見出した。E6E7、HRAS^{G12V}、MYCは種々のヒト細胞に造腫瘍能を付与したことから、これら4因子によってもたらされるp53、pRB経路の不活化、テロメラーゼの活性化、増殖因子非依存性増殖能の獲得、分化抵抗性などが種々のがんにおいても重要であることを示した。

審査では、まずHRASやMYCの導入により、E6E7の発現が上昇した結果に関して問われた。選択圧が生じており、E6E7、HRAS、MYCの発現が高く、増殖能の高い細胞が出現したためと予想されると回答された。また、今回の実験系と実際の子宮頸がんにおけるMYCの発現の関連について質問がなされた。子宮頸がんではMYCの高発現が7割で見られ、遺伝子増幅が2割で見られる報告がなされていること、加えて、MYCの高発現症例は予後が悪く、がんの進行とともに発現上昇が見られる報告もあると回答された。

次に上皮細胞に加え、ヒト線維芽細胞を研究に用いた点と、ヒト卵巣上皮細胞においてRAS、MYCの導入では造腫瘍能の獲得に不十分であった点に関して質問を受けた。4因子が様々なヒト細胞に造腫瘍能を付与できることを示すため、線維芽細胞を用いたが、一方卵巣上皮細胞ではMYC発現によりBCL-2の発現が低下し、アポトーシスが誘導されたために造腫瘍能が低かったと回答された。E6E7、MYC、RASやこれらの因子と同じシグナル経路が協調することが、ヒト細胞の造腫瘍能の獲得に寄与すると考えられるが、組織特異的なシグナルも存在する可能性があるという回答された。

続いて、研究で使用したヒト子宮頸角化細胞 (HCK) の細胞の性質に関して問われた。HCKはヒト手術材料の子宮頸部の移行帯 (transformation zone) に由来する。主に実験に用いたHCK1Tはp63陽性であるが、3次元培養下で分化誘導しても、皮膚角化細胞と異なり3層程度の重層化に留まり角化も示さない。一方で、keratin-7 (KRT7) を発現するため、細胞の性質に関して今後も検討が必要であると回答された。最後に、この系で形成した腫瘍の組織学的所見や細胞の分化、および臨床組織との異同に関して問われた。今回の系で作製した細胞はがん幹細胞に近い性質を有しており、MYCの発現上昇により分化抵抗性が高い。形成した腫瘍は低分化な扁平上皮がん様の組織像を呈していたと回答された。

本研究では検討すべき点を多く残しているものの、最小限の因子でヒト正常細胞に造腫瘍能を付与させ、この細胞を用いてヒト細胞のがん化に重要な機構を明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。