

主 論 文 要 旨

報告番号

① 乙 第

号

氏 名

高本 やよい

主 論 文 題 名

Development of mouse models of malignant phyllodes tumors by transplantation of syngeneic mammary gland cells expressing mutant H-Ras

(変異型H-Ras遺伝子発現乳腺細胞移植による悪性葉状腫瘍マウスモデル確立)

(内 容 の 要 旨)

悪性葉状腫瘍 (malignant phyllodes tumors: mPTs) は、乳癌全体の約1%を占める。標準治療は手術であるが、高率な局所再発が報告されている。また、遠隔転移を来たした際の薬物療法に関しては、未だ有効な治療法が確立しておらず、治療に難渋するケースが多いのが現状である。

最初に、マウス正常乳腺細胞より、Mammosphere derived cells (MDCs) と Basal stem cells (BSCs) の培養系を確立した。これらの細胞は、いずれも継代を通してstromal componentに転換することが示された。これらの細胞に対して、活性型変異を有するがん遺伝子H-Ras^{G12V}の遺伝子導入を行い、H-Ras^{G12V}/MDCs、H-Ras^{G12V}/BSCsの培養系を確立した。変異型H-Ras^{G12V}の導入により、PI3K-Akt経路、MEK-ERK経路の下流分子は活性化し、*in vitro*にて増殖能の上昇を認めた。

これらの細胞を、マウスの乳腺組織に移植を行い、腫瘍形成能を評価したところ、高率に腫瘍形成を認めた。形成された腫瘍は、間質細胞の強い異型、著明な核分裂像、葉状構造を認め、mPTsの組織型に類似していた。

ヒトの乳癌において、エストロゲンレセプター (Estrogen receptor: ER)、プロゲステロンレセプター (Progesterone receptor: PR) の発現の有無は、生物学的特徴、引いては治療方針を決定する重要な指標である。H-Ras^{G12V}/MDCs、H-Ras^{G12V}/BSCsにより形成された腫瘍は、ER、PRともに陰性であった。

また、腫瘍より抽出されたmRNAを用いて、cDNAマイクロアレイにて遺伝子発現パターンの解析を行ったところ、H-Ras^{G12V}/MDCsの遺伝子発現パターンは、ALK^{R1275Q}/MDCsよりH-Ras^{G12V}/BSCsのパターンと極めて類似していた。腫瘍の遺伝子発現パターンは、元来の細胞以上に導入されたがん遺伝子により規定されることが示唆された。

次に、形成された腫瘍の臨床像を評価するために、ヒトのmPTsにおける標準治療と同じく、外科的に腫瘍の切除を行った。局所再発率は、H-Ras^{G12V}/MDCsで70%(7/10)、H-Ras^{G12V}/BSCsで90%(9/10)と極めて高率で、H-Ras^{G12V}/MDCsの20%(2/10)、H-Ras^{G12V}/BSCsの60%(6/10)に肺転移を認めており、mPTsの臨床像に類似していた。

mPTsの同系マウスモデルはこれまで報告されていない。このmPTsのマウスモデルは、その病態のメカニズム、治療法の確立に寄与するものと考ええる。