

氏名	まつ 松	むら 村	のり 謙	おみ 臣
学位(専攻分野)	博士(医学)			
学位記番号	医博第3092号			
学位授与の日付	平成19年3月23日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
研究科・専攻	医学研究科外科系専攻			
学位論文題目	Oncogenic property of acrogranin in human uterine leiomyosarcoma : direct evidence of genetic contribution in <i>in vivo</i> tumorigenesis. (アクログラニンのヒト子宮平滑筋肉腫における腫瘍原性性格; 腫瘍発生にお ける遺伝子の働きに関する直接的な証拠)			
論文調査委員	(主査) 教授 真鍋俊明 教授 戸口田淳也 教授 鍋島陽一			

### 論文内容の要旨

子宮平滑筋肉腫の発生に関与する癌遺伝子を同定するために、正常子宮平滑筋組織と子宮平滑筋肉腫組織を用いて、cDNA マイクロアレイを行ったところ、アクログラニン (PCDGF あるいはプログラニューリンとも呼ばれている) が子宮平滑筋肉腫で高発現していることを見いだした。12例の子宮平滑筋肉腫症例において免疫組織染色を用いて検討し、アクログラニンの発現が腫瘍細胞に認められることを確認した。さらに、アクログラニン発現の強さは、組織学的な悪性度の高さ及び予後不良と相関していた。子宮平滑筋の悪性化におけるアクログラニンの役割を直接的に証明するために、正常の培養子宮平滑筋細胞に hTERT (ヒトテロメラーゼ逆転写酵素) を遺伝子導入して、不死化子宮平滑筋細胞株を樹立した。この細胞株はもともとあった子宮平滑筋細胞の性質を有しており、紡錘形で、ビメンチン、エストロゲンレセプター  $\alpha$ 、プロゲステロンレセプター、そして  $\alpha$  平滑筋アクチンの発現を認めた。アクログラニンをその不死化子宮平滑筋細胞に遺伝子導入すると、軟寒天培地におけるコロニー形成を認めたが、その直径は100 $\mu\text{m}$  を越えることはなかった。アクログラニンと SV40 初期領域 (SV40ER) を不死化子宮平滑筋細胞に遺伝子導入したところ、SV40ER だけを遺伝子導入した場合に比べて、軟寒天培地におけるコロニーの数と大きさが増加した。さらに、アクログラニンと SV40ER を遺伝子導入した不死化子宮平滑筋細胞だけがヌードマウスで腫瘍形成をした。結論として、アクログラニンは特に悪性度の高い子宮平滑筋肉腫で高発現しており、不死化子宮平滑筋細胞に強制発現することで悪性転化に寄与するため、アクログラニンは子宮平滑筋肉腫の病理発生において重要な働きを担っていることが示唆された。

### 論文審査の結果の要旨

子宮平滑筋肉腫の発生に関与する癌遺伝子を同定するために、正常子宮平滑筋組織と子宮平滑筋肉腫組織を用いて、cDNA マイクロアレイを行ったところ、アクログラニンが子宮平滑筋肉腫で高発現していることを見いだした。さらに免疫組織染色を用いて検討し、アクログラニンの発現が腫瘍細胞に認められることを確認した。さらに、アクログラニン発現の強さは、組織学的な悪性度の高さと相関していた。子宮平滑筋の悪性化におけるアクログラニンの役割を直接的に証明するために、正常の培養子宮平滑筋細胞に hTERT (ヒトテロメラーゼ逆転写酵素) を遺伝子導入して、不死化子宮平滑筋細胞株を樹立した。アクログラニンをその不死化子宮平滑筋細胞に遺伝子導入すると、軟寒天培地におけるコロニー形成を認めたが、その直径は100 $\mu\text{m}$  を越えることはなかった。アクログラニンと SV40 初期領域 (SV40ER) を不死化子宮平滑筋細胞に遺伝子導入したところ、SV40ER だけを遺伝子導入した場合に比べて、軟寒天培地におけるコロニーの数と大きさが増加した。さらに、アクログラニンと SV40ER を遺伝子導入した不死化子宮平滑筋細胞だけがヌードマウスで腫瘍形成をした。結論として、アクログラニンは子宮平滑筋肉腫で高発現しており、不死化子宮平滑筋細胞の悪性転化に寄与するため、アクログラニンは子宮平滑筋肉腫の病理発生において重要な働きを担っていることが示唆された。

以上の研究は子宮平滑筋肉腫の発生機序の解明に貢献し、婦人科腫瘍の研究に寄与するところが多い。したがって、本論

文博士（医学）の学位論文として価値あるものとみとめる。

なお、本学位授与申請者は、平成19年1月30日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。