

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 池田 悠至

本研究では子宮体部卵巣同時発生癌における染色体コピー数異常と RAS/PI3K 経路の主要遺伝子変異の解析を行った。また RAS/PI3K 経路の下流に存在する細胞周期の key protein である Cyclin D1 およびその結合蛋白である CDK4/6 に着目し、子宮体癌における Cyclin D1 遺伝子の変異の解析および CDK4/6 の臨床的な意義に関して検討を行った。

1. 子宮体部卵巣同時発生癌 5 例の検索を行った。子宮体部病変および卵巣病変それぞれに同様のコピー数異常が存在する症例がある事を見出した。
2. RAS/PI3K 経路の主要遺伝子である *PIK3CA*、*KRAS*、*PIK3CA*、*PTEN*、*CTNNB1* の遺伝子変異を検索した所、症例により子宮体部および卵巣病変にそれぞれに同様の変異が存在する症例がある事を見出した。
3. 上記より、染色体コピー数異常および RAS/PI3K 経路の遺伝子変異の検索は子宮体部卵巣同時発生癌が同一の起源が否かを判別する一つの要素となる事が示唆された。
4. また、検索した全ての症例に必ず RAS/PI3K 経路の変異が含まれており、その下流に存在する CyclinD1 に着目し遺伝子変異の解析を行った所、T286I の点変異を 88 例中 2 例 (2%) に新たに発見した。その 2 例は病死症例であった。
5. Thr286 は Cyclin D1 の核外移行およびその分解に関わるアミノ酸であり、T286I 変異の機能解析を行った結果 Cyclin D1 の核内貯留による細胞増殖を起こす事を見出した。
6. しかし Cyclin D1 の強発現は必ずしも子宮体癌の予後と一致していない事が明らかとなっており、次に Cyclin D1 と結合蛋白である CDK4/6 に着目した。CDK4/6 の発現および活性を cell cycle profiling (C2P) technology により解析し、その比活性 (CDDKSA) を求めた所、他の臨床病理学的因子と強い相関を持たない予後因子である事が明らかとなった。
7. CDDKSA のカットオフ値を Box plot 法により 3.2 と定め、 Kaplan-Meier 法により解析を行うと、術後抗癌剤使用の有無で比較すると CDDKSA 高値は未使用群では有意に予後不良であり、使用群では有意に予後良好であった。従って CDDKSA は腫瘍進展性のマーカーとなるとともに、抗癌剤投与の指

標となる可能性が示された。

以上、本論文は子宮体部卵巣同時発生癌の染色体不安定性および遺伝子変異の背景から子宮体癌の **CyclinD1** の新規遺伝子変異および **CDK4/6** の臨床的意義について明らかにし、学位の授与に値するものと考えられる。