

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	腫瘍制御科学領域 婦人科腫瘍学研究分野 産科婦人科学講座 門ノ沢 結花
(論文題目) Moderate transgenic expression of CBR1 is not sufficient to prolong life expectancy in an SV40 T-antigen-induced gynecological carcinogenesis mouse model (SV40 T 抗原誘発婦人科発癌モデルマウスにおいて、CBR1 の中等度遺伝子導入発現は寿命延長には十分ではない)	
(内容の要旨：和文で 2,000 字程度) <緒言> Carbonyl reductase 1 (CBR1) は、幅広い基質特異性を有するニコチンアミドアデニンジスクレオチドリソニク酸依存性の還元酵素である。CBR1 は、キノン、プロスタグランジン、メナジオン、複数の生体異物など、多くのカルボニル化合物の還元を触媒する一方、発がん、アポトーシス、シグナル伝達、薬剤耐性など、様々な細胞内プロセスに関与している。CBR1 の発現が低い卵巣癌は、CBR1 を過剰発現しているがんよりも予後が悪いことが示された。一方で、発現上昇は卵巣癌細胞の増殖を抑制する。CBR1 の長期的な抗腫瘍効果については不明な点が多い。マウス <i>Cbr1</i> (<i>mCbr1</i>) を過剰発現するトランスジェニックマウスと婦人科癌モデルマウスを交配し、発癌作用を評価した。本研究では、交配により得られたマウスの腫瘍サイズと生存率を評価し、CBR1 の長期抗腫瘍効果を検討した。 <方法> 婦人科癌モデルマウスは東北大学より提供されたマウスを用いた。このモデルは生殖器官で SV40 T-抗原を過剰発現するマウス卵管特異的糖タンパク質 (mouse oviduct-specific glycoprotein: <i>mOvgpl</i>) をもち、5 週齢から生殖管腫瘍を発症する。この発癌モデルマウス (<i>mOvgpl</i> -TAg Tg) と、以前作製した <i>mCbr1</i> を過剰発現させたトランスジェニックマウス (<i>mCbr1</i> -Tg) を交配させた。得られた個体を (1) <i>mCbr1</i> と <i>mOvgpl</i> -TAg の両方の遺伝子を保持するマウス (<i>mCbr1/mOvgpl</i> double Tg (dTg) mice)、(2)(3) <i>mCbr1</i> または <i>mOvgpl</i> -TAg のどちらかの Tg を保持するマウス (<i>mCbr1</i> -Tg または <i>mOvgpl</i> -TAg Tg)、(4) どちらの遺伝子も保持しないマウス (野生型 (WT) マウス) に分類した。このうち <i>mCbr1</i> -Tg マウスは WT マウスと比較して生存率に差はないため、 <i>mCbr1/mOvgpl</i> -dTg マウスと <i>mOvgpl</i> -TAg Tg マウスの生存率を比較した。生存日数は出生から 24 週までカウントした。 <i>mCbr1/mOvgpl</i> -dTg マウス、 <i>mOvgpl</i> -TAg Tg マウス、および WT マウスにおいて、体重と腫瘍径を 12~13 週齢のマウスで測定した。 <i>mCbr1/mOvgpl</i> -dTg マウスでは、オスの生存率が比較的高い傾向にあったため、オスの精巣および精巣上体を摘出し、 <i>mCbr1</i> の発現レベルを比較した。 <結果> 1. <i>mCbr1/mOvgpl</i> -dTg マウスおよび <i>mOvgpl</i> -TAg Tg の生存率の比較 61 匹 (オス 30 匹対メス 31 匹) のマウスを含む <i>mCbr1/mOvgpl</i> -dTg 群と、58 匹 (オス 29 匹対メス 29 匹) のマウスを含む <i>mOvgpl</i> -TAg Tg 群の間で比較した。両群間に有意差はなかった ($P = 0.992$)。オスマウスとメスマウスのそれぞれの生存率にも有意差はなかった ($P = 0.397$ vs. $P = 0.345$)。 <i>mCbr1/mOvgpl</i> -dTg のオスの一部は、有意差はなかつ	

たが、より長期間生存した。

2. 交配により得られたマウスの解析

マウスの体重および腫瘍径を、*mCbr1/mOvgpl-dTg*、*mOvgpl-TAg Tg*、および WT 群間で比較した。*mOvgpl-TAg Tg* マウスでは比較的体重が重く、腫瘍径が大きい傾向があるように見えたが、雌雄間に有意差はなかった。*mCbr1/mOvgpl-dTg* マウスでは、オスの生存率が比較的高い傾向であり、オスマウスからがん化した精巣と精巣上体を摘出し、*mCbr1* の発現量を比較した。*mCbr1* の発現は、*mCbr1/mOvgpl-dTg* マウスの精巣上体で増加していた。

< 考察 >

これまでの CBR1 の研究は、断片的で癌細胞株の研究が多く、発癌の経過に対する CBR1 の影響を調べた研究はほとんどない。がんの腹腔内病態に関する *in vivo* 研究では、人工ヒト腹膜組織 (AHPT) を用いた研究があり、CBR1 をトランスフェクションしても中皮細胞間の浸潤は抑制されなかったが、がん細胞の増殖は抑制された。本研究では生存率の有意差は認められなかったが、*mCbr1/mOvgpl-dTg* マウスではオスマウスの生存率が高い傾向にあった。前述の AHPT を用いた研究では、CBR1 は中皮浸潤や間質内遊走などの細胞活性は抑制しないものの、腫瘍細胞の増殖を抑制することが示唆されており、このことが本試験の生存率に寄与している可能性がある。メスマウスでも生存率の有意差が見られなかった。オスとメスの違いに関して、メスでは2本のX染色体の遺伝子が過剰に発現しないように1本のX染色体が不活性化される。今回 *Cbr1* が過剰発現しているマウスの遺伝子転写部位はX染色体上にあり、X染色体を不活性化するとメスでの CBR1 発現が抑制されることから、本研究の結果に影響を与えた可能性がある。今回の結果は、CBR1 に顕著な抗腫瘍効果があるかどうかを明確に示すものではないが、転移よりもむしろ腫瘍の増殖に関与している可能性があると考ええる。