

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 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
指導教授氏名	横山 良仁
論文審査担当者	主 査 照井 君典 副 査 佐藤 温 副 査 畠山 真吾
<p>(論文題目)</p> <p>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)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Carbonyl reductase 1 (CBR1) は、幅広い基質特異性を有する NADPH 依存性の還元酵素であり、発がん、アポトーシス、シグナル伝達など、様々な細胞内プロセスに関与している。これまでの研究結果から、CBR1 が卵巣がんに対して抗腫瘍効果を示すことが示唆されているが、CBR1 の長期的な抗腫瘍効果については不明な点が多い。そこで、マウス Cbr1 を過剰発現するトランスジェニックマウス (mCbr1-Tg) と婦人科癌モデルマウス (m0vgp1-TAg Tg) を交配し、CBR1 の長期抗腫瘍効果を検討した。</p> <p>61 匹 (オス 30 匹対メス 31 匹) のマウスを含む mCbr1/m0vgp1-dTg 群と、58 匹 (オス 29 匹対メス 29 匹) のマウスを含む m0vgp1-TAg Tg 群の間で生存率を比較したが、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. $P = 0.345$)。mCbr1/m0vgp1-dTg のオスの一部は、有意差はなかったが、より長期間生存した。マウスの体重および腫瘍径を mCbr1/m0vgp1-dTg、m0vgp1-TAg Tg、および野生型マウス群間で比較したところ、m0vgp1-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みえたが、有意差はなかった。mCbr1/m0vgp1-dTg マウスでは、オスの生存率が比較的高い傾向にあり、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ところ、mCbr1 の発現は mCbr1/m0vgp1-dTg マウスの精巣上体で増加していた。</p> <p>今回用いた mCbr1-Tg の遺伝子挿入部位は X 染色体上にあり、X 染色体の不活性化が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ことを明確に示すものではないが、mCbr1-Tg のホモのメスマウスを用いた解析や、mCbr1-Tg と別の婦人科がんモデルマウスとの交配実験、CBR1 と抗腫瘍薬との相互作用の解析など、将来の研究につながる重要な結果であり、学位授与に値する。</p>	

公表雑誌等名	弘前医学（掲載日未定）
--------	-------------