

## 論文審査の結果の要旨

氏名：鎌田 早紀

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：iPS細胞を使用したHPV18型子宮頸部腺癌の発生機序の解明

審査委員：（主査） 教授 副島 一孝

（副査） 教授 早川 智 教授 櫻井 裕幸

教授 三木 敏生

本研究はiPS細胞由来の子宮頸部リザーブ細胞(iRC)様細胞を用いてHPVによる子宮頸癌発症の*in vitro*, *in vivo*実験系を再現することを目的に行われた。

iPS細胞によるiRC細胞の誘導は同研究グループの前研究で確立した。また、iRC細胞にHPV16あるいはHPV18E6/E7レトロウィルスベクターを用いて遺伝子導入しiRC+ベクターのみ(control)、iRC+HPV16E6/E7(iRC16)およびiRC+HPV18E6/E7(iRC18)を国立がん研究センターに依頼して作成した。

まず、*in vitro*実験系として、iRC control, iRC16, iRC18のRNAの抽出を行ったところ、iRC16とiRC18では遺伝子発現が異なり、iRC18では腺の単層構造を形成する低分子ケラチンが上昇しており、HPV18型により予後不良な腺癌が高頻度に発症することとの関連が示唆された。

*in vivo*の実験系としては、培養したiRC16, iRC18, iRC controlをNOD-scidマウス皮下に細胞注入し腫瘍形成能および腫瘍形成スピードを比較検討した。その結果iRC16では10頭中8頭、iRC18では10頭中10頭に腫瘍形成が観られ、iRC controlでは5頭中3頭のみ腫瘍が発生した。腫瘍形成スピードはiRC18はiRC16よりも有意に速かった。また、iRC18により発生した腫瘍のRNAをMD解析したところ、2種類の腺形腫瘍と未分化腫瘍が認められた。

以上、iPS細胞を用いて作成した頸部リザーブ細胞様細胞にHPVを遺伝子導入することで子宮頸癌発症の*in vitro*, *in vivo*実験系を確立した本研究はHPVによる子宮頸癌発症機序の解明および新たな治療開発に寄与する有意義な研究である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

令和5年2月22日