

論文題目 Molecular analysis of estrogen dependent breast cancer in animal model and cell lines

エストロゲン依存性乳がんの動物モデルおよび細胞株の分子生物学的解析

審査内容：従来の乳がんモデルマウスは、エストロゲン受容体陽性を示すものが少なく、ヒト乳がんの約70%を占めるエストロゲン受容体陽性のモデルマウスの作製が待ち望まれていた。本論文は、新規に開発した乳がんマウスに対して種々の分子生物学的解析を行い、本マウスの乳がんが、エストロゲン受容体陽性の、管状上皮型と類似していることを明らかにし、エストロゲン受容体陽性の乳がんのモデルマウスとして、有用であることを示したものである。





偶然発見したヌードヘテロマウスの1匹を founder とし、長年にわたって兄妹交配を続け、乳がん発生を固定している。これは実験動物学の知識、手法を持ち合わせないと不可能である。血液生化学検査、組織学的検査、電子顕微鏡観察、Real time PCR 法による遺伝子発現および共焦点顕微鏡を用いた免疫染色法による解析から、ヒトエストロゲン受容体陽性の乳がんとは非常に類似していることを証明し、多くのヒト乳がんでは観察される血行性およびリンパ行性の各臓器への転移を確認している。これは、従来のモデル動物では、まれにしか観察されない事象である。以上の解析から、樹立した乳がんモデルマウスは、ヒト乳がんのエストロゲン受容体陽性タイプと極めて類似しており、このマウスについて卵巣切除術および抗エストロゲン剤 tamoxifen 処置をほどこし、その治療効果について確認している。さらに、この腫瘍より、細胞株を樹立し、その細胞をヌードマウスへ移植し、発がん性を証明している。本論文の研究手法は最新の技術を取り入れ、無駄なく、レベルの高いものであり、今後治療薬の開発等に多大の貢献をすることが期待される。

以上から、新規乳がんマウス確立の目標設定、研究手法・成果、すべてにおいて博士の学位に相当する論文であると判断した。

審査委員	病態遺伝学分野	准教授	大杉 剛生
審査委員	生体機能分子合成学分野	教授	大塚 雅巳
審査委員	臓器形成学分野	教授	山村 研一
審査委員	薬物活性学分野	准教授	磯濱 洋一郎



試験の結果の要旨

報告番号	乙 第 号	氏 名	M. Jerald Mahesh Kumar
試験担当者 (審査委員)	病態遺伝学分野	准教授 大杉 剛生	
	生体機能分子合成学分野	教授 大塚 雅巳	
	臓器形成学分野	教授 山村 研一	
	薬物活性学分野	准教授 磯濱 洋一郎	
(成 績)			
合格		不合格	
<p>(試験の結果の報告)</p> <p>上記の論文提出者に対し、学位論文の内容及びその関連する分野について種々試問を行った結果、上記成績のとおり判定した。</p> <p>よって、同人は、博士（生命科学）の学位を受けるに十分な能力を有する者であると認めた。</p>			