



Title	Clonal Origin and Lineage Ambiguity in Mixed Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix
Author(s)	益田, 真志
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105311
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	益田 真志
論文題名 Title	Clonal Origin and Lineage Ambiguity in Mixed Neuroendocrine Carcinoma of the Uterine Cervix (子宮頸部神経内分泌腫瘍の混合腫瘍におけるクローン起源と分化系列の可塑性)
論文内容の要旨	
〔目 的(Objective)〕 子宮頸部小細胞癌は、子宮頸癌の中で神経内分泌腫瘍に属する予後不良な希少癌であり、研究材料が少ないため依然として研究が進んでいない癌腫である。また子宮頸部小細胞癌に限らず小細胞神経内分泌癌特有の特徴として、他の組織型との混合腫瘍の割合が高いことが知られているが、子宮頸部小細胞癌において混合腫瘍の発生メカニズムは解明されていない。今回我々は、過去に研究室で開発したCTOS法を用いて、子宮頸部小細胞癌の患者検体からオルガノイドを調整することに成功し、その中でin vitroとin vivoの両方で小細胞癌と腺癌が混合した形質を保持する1ラインを得た。そこで本研究では、このラインを用いて混合腫瘍の分化系列とそのメカニズムについて調べることを目的とした。	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 同ラインにおいて子宮頸部小細胞癌の混合腫瘍である腺癌は高分化型と低分化型に分けられ、低分化型を示す領域では小細胞癌に類似した遺伝子発現を示した。また単細胞の分化運命を追跡することにより、小細胞癌と腺癌の両方向へ分化する単一細胞の存在を明らかにした。 このように分化状態の不明確性とクローン起源が明らかになったことから、我々はさらに子宮頸部小細胞癌の分化状態にかかわる因子を探すこととした。肺小細胞癌や前立腺原発小細胞癌はRB1やTP53の遺伝子変異の割合が非常に高く、小細胞癌の分化に関連していると多数報告されているが、子宮頸部小細胞癌ではこれらの遺伝子変異の割合は低い。ただ子宮頸部小細胞癌へのHPVの感染率は非常に高く、またHPVの遺伝子産物であるE6がTP53を、E7がRBの不活化を起こすことから、HPVに着目した。子宮頸部小細胞癌の単細胞遺伝子発現解析では、小細胞癌の特徴をもつクラスターでHPV発現が高く、TP53経路の遺伝子発現が低かった。この結果は仮説におけるHPV感染がTP53の発現を低下させ、小細胞癌への分化に関連するという内容に矛盾しない結果だった。 またオルガノイドを化学療法剤に暴露することにより、腺癌マーカー遺伝子の発現が増加し、神経内分泌癌マーカー遺伝子の発現が減少した。また腺癌マーカー（KRT19）発現のレポーターシステムを用いて、化学療法による遺伝子発現の変化は個々の細胞に起きており、化学療法が子宮頸部小細胞癌の混合腫瘍の可塑性を誘導した可能性を明らかにした。	
〔総 括(Conclusion)〕 本研究では子宮頸部小細胞癌と腺癌の混合腫瘍の形質を保持したオルガノイドを使用して子宮頸部小細胞癌の分化系列について調べた。そこで子宮頸部小細胞癌の混合腫瘍がクローン起源を持ち、不明確で可塑的な分化状態を特徴とすることを示した。また子宮頸部小細胞癌の分化状態に関連する因子としてHPVに着目した。今回の研究結果から今後子宮頸部小細胞癌の治療標的としてこの不明確で可塑的な分化状態を制御するメカニズムを解明することが重要であり、HPVがその候補になりうることが示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 益田 真志			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	小玉 美智子
	副 査	大阪大学教授	猪俣 昌典
	副 査	大阪大学教授	谷内田 真一

論文審査の結果の要旨

子宮頸部小細胞神経内分泌癌は、子宮頸癌の中で発生頻度の低い予後不良な組織型であり、他の組織型が併存する混合腫瘍の割合が高いことが知られているが、混合腫瘍の発生メカニズムは明らかになっていない。本研究では、子宮頸部小細胞癌のオルガノイドパネルでin vitroとin vivoの両方で小細胞癌と腺癌の形質を保持する混合腫瘍の1ラインに注目して、子宮頸部小細胞癌の混合腫瘍における分化状態を調べた。病理組織診断、単細胞遺伝子発現解析において、同ラインは小細胞癌、腺癌に明確に分化しておらず、分化状態の不明確性を示した。次に子宮頸部小細胞癌と腺癌の両方向へ分化する単一細胞の存在を明らかにした。さらに子宮頸部小細胞癌に化学療法を投与することで分化可塑性を誘導することを示した。本研究は、子宮頸部小細胞癌の分化状態についてオルガノイドを用いて病理学的、遺伝子発現の両面からクローン起源と分化可塑性を示した重要な知見であり、学位に値するものと認める。