

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 田 中 一 大

論 文 題 目

LIM-domain protein AJUBA suppresses malignant mesothelioma cell proliferation via Hippo signaling cascade

(LIMドメインを持つ蛋白質AJUBAは、Hippo シグナル経路を介して悪性中皮腫細胞の増殖を抑制する)

論文審査担当者

主 査

委 員

員

名古屋大学教授

豊 岡 伸 哉



委 員

員

名古屋大学教授

横 井 香 平



委 員

員

名古屋大学教授

河 松 健 治



名古屋大学教授

指導教授

長 谷 川 好 規



## 論文審査の結果の要旨

悪性中皮腫はアスベスト曝露後、約 30 年の潜伏期を経て発症する極めて予後不良の悪性腫瘍であるが、その発生・進展における分子病態は未解明な点が多い。悪性中皮腫の約 50% で遺伝子変異が確認されている腫瘍抑制遺伝子 NF2 の下流に、細胞間の接触阻止機能を持ち臓器サイズを規定する Hippo pathway の存在が確認されている。Hippo pathway の機能不全は、標的因子である転写の co-activator YAP の恒常的活性化を引き起こし腫瘍細胞の増殖進展に関与するが、近年悪性中皮腫において、YAP が高頻度に活性化していることが報告された。

ところが、悪性中皮腫において Hippo pathway を構成する因子について詳細に検討された報告はなく、その機能不全について未解明な点が多い。

本研究では、日本人より樹立した計 24 の中皮腫細胞株を用いて Hippo pathway に関連する因子の中で発現が変化している因子を検討し、その中で特に発現低下の割合が大きかった LIM ドメイン蛋白質である AJUBA の機能解析を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 正常中皮細胞は一層で胸膜を形成し、かつ胸水を透過するため細胞間が比較的疎に配列されている。従って細胞間の密度を保持するため、中皮細胞にとって細胞間の接触阻止機能を持つ Hippo pathway の役割は重要と考えられる。
2. 悪性中皮腫において、AJUBA は約 80% の発現低下を認め、細胞株を用いた蛋白レベルでの発現解析と、組織検体を用いた免疫染色の解析で一致していた。mRNA レベルでも発現低下している細胞株を複数認め、AJUBA 発現低下の原因については、エピジェネティックな検討も踏まえたさらなる追及を必要とする。
3. AJUBA は Hippo pathway を介して YAP の機能を抑制し、AJUBA の発現低下は Hippo pathway の機能不全に深く関与することが示唆された。さらに AJUBA の発現低下は、YAP が高頻度に活性化する一因となり、細胞周期制御の破綻等から中皮腫の増大を引き起こす可能性が示唆された。

本研究は、悪性中皮腫の進展に大きな役割を果たすと考えられる Hippo pathway の機能不全の追究に重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	田中一大
試験担当者		主査	豊岡伸哉 横井育年 門松いづは	
		指導教授	長石川好規	

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 正常中皮細胞でのHippo pathwayの制御機構とその重要性について
2. 悪性中皮腫においてAJUBAが発現低下している頻度と理由について
3. 悪性中皮腫の進展におけるHippo pathway の機能不全の関与について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。