

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 宮田 麻衣子

論 文 題 目

UVB-irradiated keratinocytes induce melanoma-associated ganglioside GD3 synthase gene in melanocytes via secretion of tumor necrosis factor α and interleukin 6

(UVB 照射されたケラチノサイトは TNF α および IL-6 を分泌することによりメラノサイトにおけるメラノーマ関連ガングリオシド GD3 合成酵素遺伝子の発現を誘導する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委 員

門 松 健 治 

委 員

名古屋大学教授

秋 山 真 志 

委 員

名古屋大学教授

高 橋 雅 英 

指 導 教 授

名古屋大学教授

吉 岡 一 京 

論文審査の結果の要旨

シアル酸含有スフィンゴ糖脂質であるガングリオシドはメラノーマ組織において腫瘍関連抗原として同定され、特に GD3 及び GD2 はメラノーマ特異抗原として利用されてきた。また、GD3 発現によりメラノーマ細胞において細胞増殖や浸潤、細胞外マトリックスへの接着などの悪性形質が亢進することが示された。

本研究は、培養メラノサイトとメラノーマ細胞における糖脂質の生合成に関わる糖鎖合成酵素遺伝子の発現パターンを比較検討し、メラノサイトと比較してメラノーマ細胞では GD3 合成酵素及び GM2/GD2 合成酵素遺伝子の発現が高く、GM1/GD1b 合成酵素遺伝子の発現が低いことを明らかにした。さらに、メラノサイトにおけるこれらの糖鎖合成酵素遺伝子の発現が、UVB 照射ケラチノサイトから分泌される炎症性サイトカインによりメラノーマに類似した発現パターンへ変化することを示した。

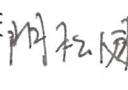


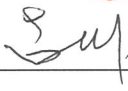

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. UVB 照射されたケラチノサイトから分泌される TNF α 及び IL-6 により、メラノサイトにおける糖鎖合成酵素遺伝子の発現が変化することを初めて示した。
2. メラノサイトに UVB を照射した場合、糖鎖合成酵素遺伝子の発現に著明な変化は認められなかった。
3. 解析した細胞株において、文献調査による BRAF 突然変異の有無とガングリオシド発現には明らかな相関は認められず、関連性は不明であった。
4. 日本人のメラノーマで白色人種と共通したガングリオシド発現変化が報告されており、日光非誘発性メラノーマでは炎症反応による同様な糖鎖発現調節機構が推察される。
5. GD3 合成酵素遺伝子の発現制御機構について NF- κ B の関与を検討する必要がある。
6. メラノーマにおいて糖鎖合成酵素遺伝子の突然変異及び発現調節領域のエピジェネティック変異に関する報告はなく、慢性炎症による影響を検討する必要がある。

本研究はメラノサイトからメラノーマへの移行過程におけるガングリオシドの発現調節機構と意義を理解する上で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	宮田 麻衣子
試験担当者	主査  秋山真志  高橋雅夫  指導教授  山崎 剛一 			
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 紫外線照射を受けたメラノサイトにおける糖鎖合成酵素遺伝子の発現変化について 2. GD3合成酵素及びGM1/GD1b合成酵素遺伝子の発現制御機構について 3. メラノーマにおいて検出される糖鎖合成酵素遺伝子の変異について 4. BRAF突然変異の有無とガングリオシド発現との関連について 5. 日光誘発性、非誘発性メラノーマにおけるガングリオシド発現の差異について <p>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、分子細胞化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。</p>				