

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 安井 啓晃

論 文 題 目

Microenvironmental Impact on Tumour Cell Phenotype and Genotype in Adult and Paediatric Tumours

(成人および小児腫瘍における腫瘍細胞の表現系および、遺伝子系に与える微小環境の影響)

論文審査担当者

主 査 委員	名古屋大学教授 門松 健治
委員	名古屋大学教授 豊國 伸哉
委員	東京大学教授 織田 克利
委員	ルンド大学教授 Kristina Akesson
指導教授	名古屋大学教授 梶山 広明

論文審査の結果の要旨

別紙1-2

本学位論文は、がん細胞の表現系および遺伝学的進化について4つの異なる論文を統合し、作成されたものである。Article I では C-C Motif Chemokine Ligand 2 (CCL2)が Mitogen-Activated Protein Kinase P38 を介して卵巣がんの浸潤を促進することが示された。Article II では Iroquois Homeobox (IRX) 3 および IRX5 がウィルムス腫瘍の形成において異なる役割を果たすことが示された。Article III および IV では悪性ラブドイド腫瘍と神経芽腫を用いて腫瘍の遺伝学的進化について検討し、遺伝情報を蓄積しながら進化する場合と異なる枝から進化する2つのパターンに大別可能なことが解明された。

1. 腫瘍の遺伝学的進化にはゲノム不安定性として、DNAの変異および染色体の不安定性が関与している。成人腫瘍では多くは変異の蓄積が腫瘍形成の原因として知られ、遺伝学的進化は非常に長いstemが特徴的であることの説明がなされた。一方、小児固形がんで頻度が高い神経芽腫は染色体の不安定性が腫瘍形成の特徴であり、成人のそれに比べstemは短く、時相が早く枝分かれする進化を示す。これらが成人腫瘍と小児腫瘍における遺伝学的進化の異なる点として適切な説明・回答がなされた。

2. 腫瘍微小環境により腫瘍内のクローンは選択を受け、さらに固有の遺伝学的変化を蓄積することにより進化すると考えられる。本論文では2つの遺伝学的進化に大別可能なことが示された。治療抵抗性であった場合、そのクローンの死滅は起きず、治療抵抗性クローンがもともと有していた遺伝学的情報を保持し続けたまま進化することが考えられた。一方で治療に反応する場合は、多くのクローンは死滅し、おそらく生存したsingle cellから再発巣が形成されるため、遺伝学的異常が保持されずに異なる枝から進化することが考えられた。これらの点につき議論され、適切な説明・回答がなされた。

3. Article Iの結果からは卵巣がんに対してCCL2もしくは受容体、signalの経路の遮断が想定された。Article IIのウィルムス腫瘍ではIRX3は腫瘍分化に関与しており、IRX3やsignalの亢進が示唆された。IRX5は腫瘍の増殖を促進することが示されたため、IRX5およびsignalの阻害が治療方針として考えられた。さらにArticle IIIおよびIVでは遺伝学的進化図に沿って、遺伝情報蓄積型ではstemを標的とした治療戦略、そうでない場合は再発クローン特有の枝を標的とする治療戦略が検討された。これらの治療戦略などが提示され、適切な説明・回答がなされた。

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	安井 啓晃
試験担当者	主査 門松 健治		副査 ₁ 豊國 伸哉	
	副査 ₂ 織田 克利		副査 ₃ Kristina Akesson	
	指導教授 梶山 広明			
(試験の結果の要旨)				
<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. 成人腫瘍および小児腫瘍の遺伝学的進化が異なるのかどうか。2. 遺伝学的進化のパターンは何によって決定されるのか。3. 本論文からどのような治療戦略が検討されるか。 <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、産婦人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。</p>				