

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 黄 越

論 文 題 目

Combination of tumor necrosis factor- $\alpha$  and epidermal growth factor induces the adrenergic-to-mesenchymal transdifferentiation in SH-SY5Y neuroblastoma cells

(腫瘍壊死因子\_  $\alpha$  と上皮成長因子の組み合わせは神経芽腫細胞 SH-SY5Y においてアドレナリン作動性から間葉系への相互転換を誘導する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

内田 公夫 

名古屋大学教授

委員

岡島 徹也 

名古屋大学教授

委員

榎下 篤 

名古屋大学教授

指導教授

高橋 義行 

## 論文審査の結果の要旨

神経芽腫には、エピジェネティックに調節された間葉系 (MES) とアドレナリン作動性 (ADRN) の 2 種類の細胞型で構成されてある。この 2 種類の細胞は自発的に分化転換することができる。今回、10 個の MES 因子の組み合わせによる処理は、ADRN 型 SH-SY5Y 神経芽腫細胞において MES 遺伝子発現プロファイルを明らかに誘導した。遺伝子発現プロファイル、細胞遊走能、および化学療法抵抗性への影響を考慮し、腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) と上皮成長因子 (EGF) の組み合わせが、SH-SY5Y 細胞で ADRN から MES への分化転換を相乗的に誘導した。さらに、ヒト神経芽細胞腫コホート解析により、TNF および EGF 受容体の発現が MES 遺伝子発現シグネチャーと強く関連しており、これら因子を介したシグナル系が *in vivo* での分化転換に重要である可能性を示唆した。本研究は、細胞外成長因子によって誘導される神経芽腫の分化転換の 1 つのメカニズムを示し、新しい治療法開発の可能性を提示した。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. EGF は神経芽腫細胞の増殖を促進し、EGFR の発現の増加は神経芽腫細胞の化学療法抵抗性に関連することが報告された。TNF- $\alpha$  は神経芽腫細胞 SK-N-BE と SK-N-FI の細胞増殖を促進することが報告されたが、本研究で SH-SY5Y 細胞では逆の効果が観察された。電離放射線は、神経芽腫細胞の生存に有利な TNF シグナリングを誘発することも報告された。MES 型神経芽腫細胞は再発例でより多く存在していたため、化学療法または放射線に対する耐性は、TNF シグナリング伝達によって部分的に調節されている可能性があると考えられる。
2. 細胞遊走アッセイにおいて、SH-SY5Y 細胞を EGF 単独で処理すると若干増強し、TNF- $\alpha$  単独ではコントロールと変わらない。しかし、2 つの組み合わせがもっとも遊走の活性を高めた。さらに、TNF- $\alpha$  と EGF 単独処理の濃度を上げて、2 つの組み合わせほど遺伝子発現プロファイルに影響を与えなかった。これらの結果は、TNF- $\alpha$  と EGF の組み合わせが、SH-SY5Y 細胞における ADRN から MES への分化転換を相乗的に誘導すると考えられる。
3. EGFR 阻害薬であるアファチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブは非小細胞肺癌、セツキシマブとパニツムマブは結腸・直腸がん、頭頸部がんで使用されているが、神経芽腫においては適用例や臨床治療は行われていない。また、TNFR を標的とした阻害薬は開発されていない。

本研究は、細胞外成長因子によって誘導される神経芽腫の分化転換のメカニズムを提案する上で、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	黄 越
試験担当者	主査	内田 広夫	副査:	岡島 徹也
	副査:	榎本 篤	指導教授	高橋 義行
(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"> <li>1. TNFとEGFの発現と化学療法抵抗性との関係について</li> <li>2. TNF-<math>\alpha</math>とEGFの組み合わせは分化転換に相乗的な効果について</li> <li>3. TNFRとEGFR阻害薬について</li> </ol> <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、小児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>				