

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 张 璞

論 文 題 目


St8sia1-deficiency in mice alters tumor environments of gliomas,
leading to reduced disease severity

(マウスの St8sia1 欠損は神経膠腫の腫瘍環境を変化させ疾患の重症度を低下させる)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

阿松健治 


名古屋大学教授

委員

豊岡伸哉 

名古屋大学教授

委員

竹本さやか 

名古屋大学教授

指導教授

岡島徹也 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

現在グリオーマおよび悪性黒色腫などの神経外胚葉由来腫瘍において、シアル酸含有スフィンゴ糖脂質であるガングリオシド GD3 や GD2 が高発現することが多くの研究で示されている。本研究は、RCAS / Gtv-a システムを利用して、野生型(GD3S-WT) およびガングリオシド GD3 欠損マウス(GD3S-KO) の新生児の右脳に癌遺伝子発現用ウイルス産生細胞を注入してグリオーマを作製している。RCAS ウイルスはトリのレトロウイルスであり、Tv-a レセプターを発現する細胞にのみ感染する。そこで、アストロサイト特異的グリア線維性酸性タンパク質(GFAP)遺伝子のプロモーター下流で Gtv-a を発現するトランスジェニックマウス(Gtv-a Tg)を用いてグリオーマを作製し、グリオーマ細胞上の GD3 の機能について解析した。その結果、マウスの St8sia1 欠損は腫瘍微小環境を変化させ疾患の重症度を低下させると示唆された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. グリオーマ細胞上の GD3 発現メカニズムはまだ不明である。以前に、GD3 / GD2 の発現に基づくヒト神経膠腫細胞の悪性特性の増加を報告し、GD3S-KO マウスと比較して WT マウスのマウス神経膠腫モデルにおける悪性細胞シグナルも増強した。GD3, GD2 や GD3S は正常胎児の初期の脳発生時に強く発現することが知られており、グリオーマにもそれが反映されていると考えられる。GD3S は腫瘍幹細胞の特性も付与する。腫瘍細胞自体の表現型の変化に加えて、腫瘍環境に対する GD3S の影響も想定される。
2. GD3 合成酵素の有無により、WT とノックアウトマウスの生存期間が大きく違うことがわかった。RT-qPCR の結果で、グリオーマ細胞上の GD3 の有無によって、腫瘍細胞が分泌する炎症性サイトカイン、また単球特異的遊走を引き起こすケモカイン CCL2、ミクログリア遊走を引き起こす CX3CL1 の発現量の違いが見られた。この違いで、WT とノックアウトマウス、それぞれの腫瘍微小環境に局在しているミクログリアとマクロファージの局在パターンや、割合にも違いがあることが示唆された。さらに、GD3 発現腫瘍が強く分泌する炎症性サイトカインは腫瘍関連マクロファージの M1 様性質の抑制と、M2 への分化を促進することが示唆された。その一連の違いの結果、最後に生存期間に差が見られたのではないかと思われる。
3. 本研究では、グリオーマモデルマウスを用いて、グリオーマ細胞のガングリオシドの機能解明を目指すとともに、ガングリオシド GD3/GD2 を標的にした抗体治療や抗 GD3/GD2 キメラ受容体 T などの、さらに GD3 合成酵素の阻害剤などの新規治療法の開発が期待される。

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	张 璞
試験担当者	主査	門松 健治	副査	豊岡 伸哉
	副査	竹本 さやか	指導教授	岡島 徹也
(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. ガングリオシドGD3がグリオーマに高発現のメカニズムについて 2. ガングリオシドGD3と腫瘍関連マクロファージの相互作用について 3. ガングリオシドGD3を標的にした新規治療法の開発と展望 				
<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>				