

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 罗 亚光

論 文 題 目

BRCA1 haploinsufficiency impairs iron metabolism to promote chrysotile-induced mesothelioma via ferroptosis-resistance

(BRCA1 ハプロ不全は細胞内の鉄代謝の変化とフェロトーシス抵抗性を誘導し、クリソタイル誘発性中皮腫の発生を促進する)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 梶山 広明
名古屋大学教授

委員 石井 誠
名古屋大学教授

委員 加藤 昌志
名古屋大学教授

指導教授 豊國 伸哉

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、ヒトの遺伝性乳癌卵巣癌症候群(HBOC)の原因となる*BRCA1*遺伝子の変異をもつラットモデル(L63X/+) (以下Mut)を用いて、クロシドライト(青石綿)またはクリソタイル(白石綿)の腹腔内曝露による腹膜悪性中皮腫(以下中皮腫)の発癌やそのメカニズムを検討した。発癌実験の結果、クリソタイルを注射した*Brcal* Mut雄ラットは、野生型と比較して早期に中皮腫が発生することが明らかとなった。また、ゲノムの不安定性、細胞内鉄環境の変化とフェロトーシス抵抗性を誘導することが発がんメカニズムである可能性が示唆された。この結果、*BRCA1*(L63X)生殖細胞変異を持つ男性保因者に対し、クリソタイルは中皮腫の重要かつ回避可能な発がんリスクである可能性を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 中皮腫の組織型は、上皮型、二相型、肉腫型の3つに分類される。肉腫型は、*de novo*で発生するものと、上皮型から上皮間葉転換(EMT)により変化するものが報告されている。今回、*Brcal* Mut群では上皮型の割合は野生型と変わらないが、二相型は少なく、肉腫型は多いことがわかった。一方、EMTのマーカであるvimentinは、*Brcal* Mut群で高発現していた。これらの結果は、*Brcal*の変異が上皮のEMTを促進し、肉腫型の割合が増えると考えられる。
2. *BAP1*は家族性中皮腫の重要な責任遺伝子である。今回、中皮腫における*Bap1* cDNAの点突然変異について検討した。その結果、*Brcal*野生型および変異型の中皮腫のいずれにおいても*Bap1*に有意な点突然変異を認めなかった。しかし、*Brcal*の変異により*Bap1*の発現が低下することが確認されたことから、*BRCA1*が*BAP1*の上流に存在すると考えられる。
3. 本実験で使用した*Brcal*変異ラットは、CRISPR-Cas9により開発したものである。本モデルは、放射線被曝による乳癌やFe-NTA(鉄ニトリロ三酢酸)曝露による腎癌への感受性が高いことが確認されている。今後、卵巣がんなど、より多くの種類のがんに対する感受性研究が期待される。

本研究はクリソタイルによる中皮腫発癌のメカニズムについて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	罗 亚光	
試験担当者	主査	梶山 広明	副査 ₁	石井 誠
	副査 ₂	加藤 昌志	指導教授	豊國 伸哉
(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. <i>Brca1</i>変異中皮腫において肉腫型が多い理由について2. 中皮腫発癌におけるBRCA1とBAP1の関連について3. <i>Brca1</i>(L63X/+)ラットモデルの応用について <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、生体反応病理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>				