

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 山下享子

論 文 題 目

Receptor role of the annexin A2 in the mesothelial endocytosis of crocidolite fibers


(中皮細胞によるクロシドライト繊維のエンドサイトーシスにおけるアネキシンA2の受容体としての役割)

論文審査担当者

主 査

委 員

名古屋大学教授

高橋 雅英 


名古屋大学教授

委 員

中村 孝亮 


名古屋大学教授

委 員

長谷川 好規 

名古屋大学教授

指導教授

豊岡 伸哉 

論文審査の結果の要旨

アスベスト（石綿）は、phagocytosis によって中皮細胞に取り込まれることが知られており、中皮腫発生との関連が指摘されている。今回この phagocytosis 機構について、受容体となるタンパク質を中心に解析を行った。まずこの phagocytosis に対する血清の影響を検討したところ、血清が存在しない条件下でも活発に起こることが判明した。次にアスベストがタンパク質を吸着しやすいことを確認し、受容体タンパク質の候補として、アスベストが吸着しやすい中皮細胞(MeT5A)の細胞表面に存在する膜タンパク質を同定、抽出した。そのうち、annexin A2 のノックダウンおよび抗体による細胞表面レセプターのブロックにより、クロシドライト（青石綿）の取り込みが有意に減少したことから、annexin A2 は、クロシドライトが細胞膜表面に留まるのを補助する受容体として働いている可能性が示された。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回用いた、セルブロックとフローサイトメトリーを利用したクロシドライトの取り込み量評価法については、副論文でその有用性を詳細に検討している。フローサイトメトリーでは、細胞内構造を反映する side scatter(SSC)が大きいほど取り込み量が多いと評価するが、クリソタイル（白石綿）でも同様に SSC は投与量に応じて直線的に増大し、取り込み量と相関していると考えられた。
2. In-solution digestion で調整した中皮細胞(MeT5A)の膜タンパク質のうち、細胞表面に露出しているものの中で、クロシドライトに吸着しやすい 11 種類とクリソタイルに吸着しやすい 19 種類を同定した。そのうちクロシドライトの受容体候補として annexin A2 と transferrin receptor protein 1 について検討した。他には ICAM-1 などが比較的有效な候補と考えられる。
3. Annexin A2 は、血管内皮細胞、単球、マクロファージ、多種類の癌のがん細胞など多様な細胞で発現しているが、今回の免疫染色結果からは、消化管の上皮や間質の細胞と比べて、中皮細胞の、とくに腹腔側の細胞膜に強く発現していることが示唆された。これはアスベストの phagocytosis を補助する受容体として矛盾しない所見である。
4. 中皮細胞表面の annexin A2 を抗体(ab41803)でブロックしたところ、9回の実験で SSC に有意の減少が見られた。これは細胞表面に存在する annexin A2 がクロシドライトの取り込みに重要な役割を果たしていることを示している。

本研究は、中皮腫の発癌機構を解明する上で、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	山下享子
試験担当者	主査 高橋雅英  柳学  長谷川好規  指導教授 豊岡伸哉 			
<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. 細胞内に取り込まれたアスベストの定量的評価法の妥当性について 2. 受容体の候補となる他のタンパク質について 3. Annexin A2が発現している細胞の種類について 4. 抗体による細胞表面受容体ブロックの有用性について <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>				