

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 山村由美子

論 文 題 目


Akt-Girdin Signaling in Cancer-Associated Fibroblasts
Contributes to Tumor Progression

(癌関連線維芽細胞における Akt-Girdin シグナリングは
腫瘍進展に関与する)


論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 貝 淵 弘 三 

名古屋大学教授

委 員 豊 岡 伸 成 

名古屋大学教授

委 員 門 松 健 治 

名古屋大学教授

指 導 教 授 室 原 豊 明 

論文審査の結果の要旨

今回、様々な癌細胞で発現、活性化されている癌蛋白 Akt の基質である Girdin (ガーディン) に着目し、ヒトの乳癌の腫瘍微小環境においても Girdin が活性化されていることを確認した。Girdin が Akt によってリン酸化されるセリンをアラニンに置換させた変異型マウス(SA マウス)の皮下に Lewis lung carcinoma (LLC)を移植すると、野生型マウス(WT マウス)と比べて腫瘍の増大は抑制されており、腫瘍微小環境における Girdin の活性化が腫瘍の増大に重要であることが示唆された。この組織において、腫瘍血管は両群で有意差が認められなかったが、腫瘍微小環境の重要な構成細胞である cancer associated fibroblast (CAF)の数は、SA マウスの群で有意に少なかった。また、CAF を LLC とともにマウスに移植する実験から、通常の CAF と比較して SA マウスから得られた CAF は、腫瘍を進展させる能力が減弱していることがわかった。これらの結果より、Akt-Girdin シグナル伝達系は癌細胞だけではなく CAF においても重要であり、治療の標的になりうると考えられた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. Girdin そのものの機能が障害されたマウスでは出生後まもなく死亡するが、SA マウスは adult まで生存し妊孕性もある。ただ、girdin のリン酸化が障害されることにより記憶障害や血管の新生内膜の形成が障害されるという phenotype は認められている。
2. Lewis lung carcinoma (LLC)は 1951 年に C57BL マウスで自然発症する carcinoma として Dr. Margaret R. Lewis によって発見された。病理組織学的には低分化扁平上皮癌の像を示すとされている。
3. CAF は、腫瘍の間質における最も数の多い細胞であり、heterogeneous な細胞集団とされている。炎症や創傷治癒における活性化された fibroblasts と似た性質をもっており、通常の fibroblasts と違って FSP-1、FAP、vimentin、 α -SMA などの蛋白を発現する。また、サイトカインや IL-6、CXCL8、CXCL12 などのケモカイン、VEGF、TGF- β 、HGF、EGF、FGF などの増殖因子を産生し、PDGFR α 、PDGFR β といったレセプターを発現する。
4. 免疫組織学的検討より Tumor associated macrophage (TAM)では girdin は発現していないと考えられた。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	山村由美子
試験担当者		主査	貝瑞弘三  豊岡伸哉  松健 	
		指導教授	室原豊明 	

(試験の結果の要旨)

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。

1. SAマウスで、リン酸化部位だけでなくgirdinの機能そのものが障害されていないかどうかの実験を施行したか？
別の言い方としては、SAマウスのphenotypeは？
2. LLCの由来、組織型は？
3. CAFの定義は？CAFと思っているものが癌細胞ではないことは確かめたか？
4. TAMにおけるgirdinの影響は？

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、循環器内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。