

別紙 1 - 1

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 砂川真輝

論 文 題 目

Suppression of skin tumorigenesis in CD109-deficient mice

(CD109 欠損マウスで皮膚発癌が抑制される)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 隆



名古屋大学教授

委員

豊岡 伸哉



名古屋大学教授

委員

秋山 真志



名古屋大学教授

指導教授

柳野 正人



論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、CD109 欠損マウスを用いて CD109 タンパク質の皮膚発癌過程における意義の検討をした。免疫組織学的検討の結果、CD109 欠損マウスの皮膚では TGF β_1 の発現上昇およびケラチノサイトの Nrf2 の活性化を確認した。2 段階皮膚発癌モデルを用いた実験では CD109 欠損マウスで腫瘍個数および腫瘍体積の抑制を認め、その皮膚で H-ras の変異が生じにくいことを確認した。この結果から CD109 欠損マウスは TGF β 、pSmad2/p21/Nrf2 のパスウェイを活性化し、DMBA により誘導される H-ras の遺伝子変異を抑制していることが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. DNA2 本鎖損傷 (DSB) および DNA-adduct を誘導する DMBA 塗布により CD109 欠損マウスに比べ、野生型では DNA 損傷マーカーである γ H2AX が強く発現していた。このことは DNA の修復過程における影響や DMBA の細胞毒性に抵抗性を獲得している可能性を示唆した。今回の検討の結果、CD109 欠損マウスの皮膚で pSmad2/p21/Nrf2 のパスウェイで DMBA の解毒代謝が活性化されていることを示した。
2. CD109 欠損マウスの皮膚で TGF β_1 の高発現を確認しており、CD109 と TGF β が完全に無関係とはいえない。しかし、CD109 が表皮ケラチノサイトだけではなく、マクロファージや T 細胞などの免疫細胞および線維芽細胞に影響することが想定される。
3. ヒト正常組織において CD109 の発現は、皮膚・食道などの扁平上皮、気管支上皮及び筋上皮、また乳腺の筋上皮に発現していることが報告されている。さらに肺癌、甲状腺癌、メラノーマ、膠芽腫、骨肉腫、口腔内癌、乳癌、膀胱癌、膵癌、肝細胞癌などの癌で発現が確認されている。
4. プロモーターである TPA の影響を検討するために同薬物を頻回塗布し、誘導される炎症に対する評価を行った。免疫組織学的検討やリアルタイム PCR を用いて種々のサイトカインの発現を観察したが、CD109 の影響を認めなかった。
5. 2 段階皮膚発癌モデルを用いた解析で細胞傷害性 T 細胞 (CD8 陽性 T 細胞) は腫瘍の発生を抑制することが報告されている。CD109 欠損マウスの皮膚でも CD8 陽性 T 細胞が皮下で高発現していることを確認した。このことから CD109 欠損マウスの皮膚で抗腫瘍免疫が腫瘍の発生を抑制していることが示唆される。
6. プライマリーケラチノサイトを用いた実験で CD109 欠損ケラチノサイトは TGF β 関連タンパク質である pSmad2, p21, Nrf2 の発現の亢進を認めた。また CD109 欠損マウス皮膚組織ライセートではいくつかの異物代謝関連酵素の増加を認めたことから、DMBA の低毒化を促進していることが示唆された。

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。

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|-------|------|---------------|----|------|
| 報告番号 | ※甲第 | 号 | 氏名 | 砂川真輝 |
| 試験担当者 | 主査 | 高橋隆 豊岡伸哉 秋山真志 | | |
| | 指導教授 | 柳野正人 | | |

(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. 2段階発癌実験のイニシエーターであるDMBAに対するCD109欠損マウスの皮膚応答について
2. 発癌実験でCD109欠損マウス皮膚とTGF β が無関係である可能性について
3. ヒト組織におけるCD109タンパク質の発現部位について
4. CD109タンパク質の2段階発癌実験におけるプロモーションフェイズにおける役割について
5. CD109欠損マウスにおける皮膚腫瘍の発生抑制効果と皮膚における抗腫瘍免疫の亢進について
6. CD109欠損マウスの皮膚で遺伝子変異が生じにくいメカニズムについて

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、腫瘍外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。