

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 垣 内 辰 雄

論 文 題 目


Modeling mesothelioma utilizing human mesothelial cells reveals involvement of phospholipase-C beta 4 in YAP-active mesothelioma cell proliferation

(ヒト中皮細胞を用いた悪性中皮腫モデルによる YAP 活性のある中皮腫の細胞増殖におけるホスホリパーゼ C ベータ 4 の関連の解明)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

高橋雅英 

名古屋大学教授

委員

長谷川好規 

名古屋大学教授

委員

横井香平 

名古屋大学教授

指導教授

中村栄男 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

不死化中皮細胞株において Hippo 経路を破綻させることにより腫瘍を形成することよりヒト中皮腫の新たな動物モデルを樹立した。中皮腫検体は高頻度に Hippo 経路が破綻し、その結果 YAP が活性化している。YAP は Hippo 経路を始めとし Wnt や GRCP シグナル経路等にも関与しているため、治療標的とするには困難である。このため YAP の下流にて中皮腫の増生に関わる遺伝子を探索し、Phospholipase C beta 4 (PLCB4)を見出した。中皮腫細胞株を用いた機能解析により PLCB4 が YAP 特異的に中皮腫の増生に関わっていることを示した。この結果は、PLCB4 が中皮腫の新たな治療標的となりうる可能性を示唆する。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 不死化中皮細胞株は Hippo 経路の破綻により腫瘍を形成するが、初代培養中皮細胞は Hippo 経路の破綻だけでは腫瘍を形成しない。中皮腫発生には細胞周期関連遺伝子の異常と Hippo 経路の破綻の異常が必要である。
2. 不死化中皮細胞株はコロニー形成アッセイの結果、YAP 導入時のみコロニーを形成する。中皮腫とは異なり、不死化中皮細胞はそれのみでは足場非依存性に増殖できない。
3. PLCB4 はイノシトール 3 リン酸やプロテインキナーゼ C を駆動し、Ras などを発現させる。それ以外に Wnt 経路にも働き、Ras/Raf の発現に関与する。
4. 中皮腫検体は、高頻度に Neurofibromin 2 (NF2)と CDKN2A の欠失・変異を認める。次いで BAP1 も高頻度に変異を認める。CDKN2A は中皮腫以外の多くの腫瘍に関わっており、NF2 と BAP1 は、中皮腫特異的である。NF2 は Hippo 経路と関与しているが、BAP1 は Hippo 経路との関与は示されていない。
5. 今回、組織形態の異なる 3 つの不死化中皮細胞株(上皮型・中間型・肉腫型)を使用した。これら 3 つの不死化中皮細胞株は、それぞれ Hippo 経路破綻により腫瘍を形成した。形成した腫瘍は、元の組織形態を保持していた。
6. YAP 特異的な腫瘍増生に関わる遺伝子として探索した場合、CCND1 と PLCB4 を見出した。CCND1 はこれまでに報告されており、PLCB4 に注目した。YAP 特異性に依らない場合、SGOL1 が中皮腫細胞株の細胞増殖に関与していることを示している。

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	垣内辰雄
試験担当者	主査	高橋雅夫	長川好規	横井希平
	指導教授	中村孝男		

## (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. 中皮腫における Hippo 経路破綻の関与について
2. 不死化中皮細胞株と中皮腫株の違いについて
3. Phospholipase C beta 4 (PLCB4) の作用機序について
4. 臨床の中皮腫検体に認められる遺伝子異常について
5. 上皮型もしくは肉腫型の不死化中皮細胞株において、Hippo 経路破綻により形成したそれぞれの腫瘍の組織像について
6. YAP 特異性に依らない場合に PLCB4 以外に中皮腫の増生に関わる因子について

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、臓器病態診断学一般における知識も十分に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。