

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 刘 乃 榕


論 文 題 目


ATAD2 is associated with malignant characteristics
of pancreatic cancer cells


(ATAD2は膵臓癌細胞株の悪性化に関連している)

論文審査担当者

主 査 委員 名古屋大学教授
柳野正人 

委員 小寺泰弘 
名古屋大学教授

委員 中村栄男 
名古屋大学教授

指導教授 後藤 亮 実 

論文審査の結果の要旨

今回、多くの膵臓癌細胞で ATAD2 は発現していた。そこで、siRNA を用いて ATAD2 の発現を抑制し、その影響を調べた。ATAD2 の発現抑制により、細胞の増殖は低下した。また、細胞運動、細胞浸潤も ATAD2 の発現抑制により、顕著に低下した。さらに、Gemcitabine に対する感受性に ATAD2 が関与しているか検討した。その結果、ATAD2 の発現抑制により、膵臓癌細胞の Gemcitabine に対する感受性が亢進することが分かった。これらの結果は、ATAD2 が膵臓癌細胞に悪性化に関与することを示しており、今後、ATAD2 の阻害剤が膵臓癌治療に有用である可能性を示唆するものである。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ATAD2 は中央に AAA+領域を有し、C 末端に Bromodomain と呼ばれる領域を持っている。AAA+領域は 6 量体を形成し ATP を加水分解することで、基質の構造に影響を与え、その機能を制御する。ATAD2 は染色体に結合し、その構造を変えることで、様々な遺伝子発現を制御することが報告されている。最近の研究では、ATAD2 が多くの癌の悪性化に関与することが報告されており、阻害剤の開発も行われている。しかしながら、膵臓癌における ATAD2 の役割についてはほとんど知られていない。そこで ATAD2 が膵臓がんの悪性化に関与しているか検討した。
2. ATAD2 を膵臓癌細胞で発現しており、抑制すると細胞増殖、細胞運動、細胞浸潤が顕著に低下した。そして、ATAD2 の発現抑制は gemcitabine に対する感受性が亢進することが分かった。これらの結果は、ATAD2 が膵臓癌細胞に悪性化に関与していると考えられる。よって ATAD2 阻害剤が膵臓治療に有用である可能性がある。
3. siATAD2-1 は ATAD2RNA の AAA+ domain 領域をターゲットとし発現を抑制する、siATAD2-2 は ATAD2RNA の Bromodomain をターゲットとしている。

本研究は、膵臓癌治療に有用である可能性を示唆する上で、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	刘乃榕
試験担当者	主査 柳野と人 小寺泰弘 柳野と人 指導教授 後藤吉実			
<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. ATAD2を研究する理由について 2. ATAD2を阻害することが膵臓癌の治療に有用である可能性について 3. siATAD2-1とsiATAD2-2がATAD2RNAに結合し作用する領域について <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、消化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。</p>				