

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 白木 之浩

論 文 題 目

Significance of perivascular tumour cells defined by CD109
expression in progression of glioma

(神経膠腫の進展における CD109 陽性血管周囲腫瘍細胞の重要性)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

門 下 健 治 

名古屋大学教授

委員

豊 岡 伸 哉 


名古屋大学教授

委員

中 村 宗 男 

名古屋大学教授

指導教授

高 橋 雅 英 

論文審査の結果の要旨

別紙1-2





本研究では、GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 がヒトの神経膠腫組織及びマウス脳腫瘍モデルでの予後予測因子であることを発見し、腫瘍組織の免疫組織化学的検索にて、血管周囲に CD109 が発現していること、更にマウス脳腫瘍から単離した脳腫瘍幹細胞(BTSC)に高発現していることから、BTSCに CD109 が発現することで神経膠腫の悪性化・進展に関わっていることを示した。また、脳腫瘍マウスモデルの腫瘍に対する化学治療を行った結果 CD109 高発現細胞が残存していることから、CD109 が治療抵抗性に関わっている可能性も考えられた。従って、CD109 が新しい治療標的と成りうることを示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 脳腫瘍マウスモデルについては、RCAS/tv-a システムを用いており、トりに特異的に感染するレトロウイルスのベクター (RCAS) に、PDGFB 遺伝子を導入し、マウスの GFAP 陽性細胞 (神経前駆細胞) にウイルスレセプター (tv-a) が発現しているトランスジェニックマウスを使用することで、レセプター発現細胞特異的にウイルスが感染して遺伝子が導入され、腫瘍化するというシステムを用いている。このマウスモデルの特徴は、形成される腫瘍が組織学的・遺伝学的にヒトの腫瘍に類似した腫瘍が発生するという点である。更にヒトの腫瘍細胞の移植モデルでは観察することのできない腫瘍形成過程における微小環境等もこのマウスモデルであれば観察できるという利点がある。
2. CD109 の機能に関しては、TGF- β シグナルを抑制する働きがあるという報告や STAT3 シグナルに関連があるという報告があり、今回もこれらのシグナル伝達経路が関連する可能性が考えられたが、脳腫瘍マウスモデルでの免疫組織化学的検討では、CD109 の有無で TGF- β シグナルや STAT3 シグナルに明らかな差は認められなかった。BTSC が発現するサイトカインや増殖因子(IL-1 β 、TGF- β 、EGF、FGF)は、CD109 の存在の有無により差があったため、これらの因子が腫瘍の悪性化や進展に関わっている可能性が考えられたが、詳細な機序に関しては不明なままであり、今後の検討課題である。
3. 脳腫瘍組織において、リンパ球やマクロファージ、血管内皮細胞等の非腫瘍細胞で CD109 の発現はほとんど観察されず、非腫瘍細胞で CD109 は重要な働きを持っていない可能性が考えられた。ただし、CD109 が分泌タンパク質である事を考えると、腫瘍幹細胞が分泌した CD109 が非腫瘍細胞へ何らかの作用を働いている可能性もあり、微小環境での CD109 の役割の解明を今後も継続して行っていく必要がある。

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	白木之浩
試験担当者	主査 洲本 健治  豊岡 伸成  柳 毅  指導教授 高橋 雅英 			

(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. 脳腫瘍マウスモデルの機序と使用した理由について
2. CD109の作用機序のメカニズムに関する考察について
3. 脳腫瘍マウスにおける、非腫瘍細胞でのCD109の機能について

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。