

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 柴田 雅央

論 文 題 目

Overexpression of Derlin 3 is associated with malignant phenotype
of breast cancer cells

(Derlin 3 過剰発現は乳癌細胞の悪性度に関与する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

山中 宏二 

名古屋大学教授

委員

有馬 寛 

名古屋大学教授

委員

安藤 雄一 

名古屋大学教授

指導教授

小寺 泰弘 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、乳癌における Derlin 3 (DERL3)の発現および機能について検討した。乳癌細胞株を用いた DERL3 のノックダウンにより、乳癌細胞の増殖能および浸潤能の低下を認めた。167 例の臨床検体を用いた発現解析では、リンパ節転移陽性症例で陰性症例と比べて DERL3 mRNA 発現値が高く、癌部における DERL3 mRNA 発現高値の患者群では、術後全生存期間の有意な短縮を認めた。以上より、DERL3 は乳癌細胞において、その悪性度促進に関与しており、DERL3 mRNA 発現値は予後予測マーカーとなる可能性が示唆された。




本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1.臨床検体を用いて複数の遺伝子の mRNA 発現量を測定したところ、DERL3 mRNA 発現量と臨床病理学的因子・予後との間に関連があることが判明した。これまで、乳癌領域で DERL3 に関する報告はないことから DERL3 を本研究の対象とした。DERL3 の発現は、様々な臓器で見られることが知られている。
- 2.今回の検討では、DERL3 のノックダウンによって乳癌細胞の増殖能と浸潤能が低下した。臨床検体において、リンパ節転移陽性症例では DERL3 発現値が高く、DERL3 は乳癌細胞のリンパ管への侵襲能を増加させることでリンパ節転移を促している可能性が考えられた。そのメカニズムの解明にはさらなる検討が必要である。
- 3.小胞体ストレス応答は細胞保護に寄与している。癌細胞において、小胞体ストレス応答は細胞保護作用を介して癌の悪性度上昇に関与している。これまで乳癌において、分子シャペロンである GRP78 や小胞体ストレス応答の転写因子である XBP1 の発現値が悪性度と正の相関を有することが報告されている。
- 4.本研究で対象とした臨床検体 167 例のうち、非癌部で DERL3 発現値が著明に高い症例が 7 例あり、そのうち 2 例で再発を認めた。興味深いこととして、2 例とも再発後の薬物治療が奏功せず比較的短い期間で死亡した。症例数が少なく、さらなる検討が必要であるが、非癌部における DERL3 mRNA 発現値が高いことは、小胞体ストレスがその個体に対して強くかかっていることを反映しており、そのような患者における薬剤治療感受性が低いことが推察される。
- 5.今後検討すべき課題として、DERL3 が乳癌の悪性度上昇に関与する機序の解明が挙げられる。具体的には、in vitro での pathway 解析や DERL1 で報告されているアポトーシスとの関連についての検討が必要である。また、マウスを用いて、DERL3 をノックダウンあるいは強制発現させた腫瘍の動態や DERL3 阻害分子による治療効果などについて検討していくことが必要である。

本研究は、乳癌における DERL3 の役割について新たな知見を提供した。

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	柴田 雅央
試験担当者	主査 山中 宏二  有馬 寛  安藤 雄一 			
	指導教授 小寺 泰弘 			

(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. 本研究において、DERL3遺伝子を研究対象として選択した理由と、体内におけるDERL3の分布について
2. DERL3のノックダウンによって、乳癌細胞の増殖能と浸潤能が低下した要因について
3. 小胞体ストレス応答が癌細胞に及ぼす影響について
4. DERL3 mRNA発現値が著明に高い患者群でみられた臨床的特徴について
5. DERL3を臨床応用するためには、今後どのような検討が必要であるか。

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、移植・内分泌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。