

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 松下 明弘

論 文 題 目

TAZ activation by Hippo pathway dysregulation induces cytokine gene expression and promotes mesothelial cell transformation

(Hippo 経路の調節不全による TAZ 活性化はサイトカイン遺伝子の発現と中皮細胞の形質転換を促進する)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

名古屋大学教授

委員

名古屋大学教授


委員

名古屋大学教授


指導教授

名古屋大学教授

横井香平 

豊岡伸哉 

中村景男 

長谷川好規 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、悪性中皮腫 23 株中 14 株で TAZ は YAP と比べ発現が相対的に高く、15 株で TAZ が非リン酸化(活性化)していることが分かった。また肺癌や乳癌などの癌種と同様、悪性中皮腫株においても TAZ は腫瘍形成に関わることを証明した。またマイクロアレイの結果、TAZ はサイトカインをエンコードする遺伝子の発現に関わっており、IL1b に関しては TAZ が TEAD と結合することでその発現を誘導することが分かった。IL-1 antagonist を悪性中皮腫株に添加すると TAZ 活性を有する細胞株においては細胞増殖の抑制を認めた。以上より TAZ 活性化を有する悪性中皮腫において IL1b は治療ターゲットになりう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. 組織型別に TAZ 活性化状態を見たところ上皮型は 8/15 株で TAZ 活性化を認めた(今回使用した Y-MESO-27,30 とともに上皮型であった)。他は肉腫型 2/2 株 二相型 2/2 株と全例で TAZ 活性化を認めた。しかし上皮型以外は株数が少ないため、組織型と TAZ 活性化の関連性についてはさらなる研究が必要である。
2. 悪性中皮腫と同じように肺癌、乳癌など他の癌種においても TAZ がその悪性化に関わることは知られている。しかしそれらの癌種で TAZ が IL1b の分泌を促進し悪性化に関わっていることは報告されていない。IL1b の刺激により乳癌細胞の細胞増殖、運動能そして浸潤能が促進されることは報告されており、TAZ 活性化を有する他の癌種の悪性化に TAZ-IL1b が関連しているのであれば IL1b を阻害することはこれらの癌種の治療ターゲットになると考える。そのため TAZ-IL1b が悪性中皮腫特有なのか、あるいは他の癌種でも重要なのかさらなる研究が必要である。
3. Y-MESO-27, 30 は YAP 活性化の悪性中皮腫株であることを以前報告しており、Hippo 経路の遺伝子が不活性化している他の悪性中皮腫株でも TAZ と YAP の両方の活性化を認めた。そのような悪性中皮腫株においては TAZ と YAP 両方を knockdown することのほうが単独で knockdown するよりもより細胞増殖を抑制した。またマイクロアレイの結果でも TAZ と YAP の活性化により発現が誘導される遺伝子の多くが重複していることが本研究で分かり、その理由として TAZ と YAP がともに転写因子 TEAD に結合することが考えられた。

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	松下 明弘
試験担当者	主査	横井香子	副査 ₁	豊岡伸哉
	副査 ₂	中村孝規	指導教授	長谷川好晃
(試験の結果の要旨)				
<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. 悪性中皮腫の組織型とTAZの関係について2. 悪性中皮腫以外の癌種におけるTAZ-IL1bについて3. 悪性中皮腫におけるTAZとYAPの関係について <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、呼吸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>				