

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 安藤 啓

論 文 題 目

Repressive role of stabilized hypoxia inducible factor 1 α expression on transforming growth factor β - induced extracellular matrix production in lung cancer cells

(肺癌細胞における TGF β 誘導細胞外マトリックス産生に対する HIF1 α 安定発現の抑制的役割)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

豊岡 伸成 

名古屋大学教授

委員

関 戸 好寿 

名古屋大学教授

委員

秋山 真志 

名古屋大学准教授

指導教員

橋本 直紀 

論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、Transforming growth factor β (TGF β)によって誘導される cadherin/catenin 複合体解離、及び過剰な細胞外マトリックス(ECM)産生における Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α)安定発現の役割を検討した。ヒト肺癌細胞においてドキシサイクリン(Dox)調節型遺伝子発現システムを用いて HIF1 α タンパク質を安定発現させることにより TGF β 誘導 ECM 産生が抑制され、 β -catenin の細胞内移行が抑制された。この抑制効果は HIF1 α 安定誘導剤を用いた内因性 HIF1 α の安定誘導においても同様に認められた。ヒト繊維芽細胞、ラット肺胞上皮細胞においても同様の抑制効果が確認された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 肺癌細胞において、TGF β または低酸素刺激による vascular endothelial growth factor (VEGF)シグナリングは、より侵襲度の高い表現型獲得に関連している可能性が報告されている。今回ヒト肺癌細胞において Dox 誘導の安定化 HIF1 α タンパク発現により de novo VEGFA 発現を誘導したが、TGF β 誘導 Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT)表現型は抑制された。
2. 低酸素刺激において HIF1 α 発現は 6 時間時点では有意な発現増加が認められたが、その後漸減し、96 時間では 6 時間と比較して 75%の減弱を認めた。この機序として、antisense HIF1 α や PHD の発現亢進が報告されている。
3. 既報ではプロテインホスファターゼの一つである protein phosphatase 2A (PP2A)が細胞膜での catenin/cadherin 複合体の保持と安定化に不可欠であることが示されている。本研究において安定化 HIF1 α タンパク発現による TGF β 誘導 EMT 表現型の抑制は、PP2A 機能抑制により減弱した。以上より HIF1 α タンパクの安定発現による TGF β 誘導 ECM 産生の抑制は、部分的に PP2A を介していると考えられた。
4. TGF β に誘導される悪性表現型の一つに細胞遊走能の亢進が報告されている。今回、安定 HIF1 α タンパク発現誘導下において TGF β に誘導される細胞遊走能の亢進抑制は認められなかった。TGF β 誘導悪性表現型である ECM 産生や細胞遊走能の亢進は異なるメカニズムを介している可能性がある。

本研究により、HIF1 α タンパク質発現の安定誘導は TGF β 活性化を伴う腫瘍微小環境を標的とする肺癌細胞に対する新規治療法となる可能性が示唆された。

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	安藤 啓
試験担当者	主査	豊岡 伸哉	副査 ₁	関 戸 好孝
	副査 ₂	秋山 真志	指導教員	新本 直純
(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. HIF1α タンパク安定発現時の VEGF について 2. 低酸素状態における HIF1α タンパクの動態について 3. HIF1α タンパクが TGFβ 誘導 EMT 表現型を抑制するメカニズムについて 4. HIF1α タンパクの細胞遊走能に対する影響について <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>				