

青井 淳 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

アンジオポエチン様因子2は皮膚がんの発症と進展を促進する (The role of Angiopoietin-like protein 2 in carcinogenesis and tumor cell metastasis)

慢性炎症は、がんの発症と進展において重要な役割を果たしている。しかし、その詳細な機序は未だ不明な点が多い。近年、肥満などのメタボリックシンドロームと称される一連の疾患群において、脂肪細胞から分泌されるアンジオポエチン様因子2 (Angiopoietin-like protein 2: Angptl 2)が慢性炎症を惹起し、その結果インスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている。本研究は、がんの発症と進展における Angptl 2 の役割と機能を解明することを目的として、マウス皮膚がんをモデルに行われた。

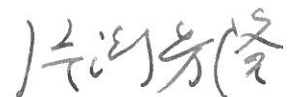
Angptl 2 が表皮に特異的に発現している K14-Angptl 2 transgenic マウス、Angptl 2 knockout マウス、それぞれの遺伝子型の同腹子の野生型マウスの3種を用いて、7,12-dimethylbenzanthracene ならびに phorbol 12-myristate 13-acetate による化学物質誘発皮膚がんモデルを作製し、扁平上皮癌の発がんならびに浸潤・転移について検討した。その結果、K14-Angptl 2 transgenic マウスにおける化学物質誘発皮膚がんモデルでは、野生型マウスと比較して発がん及び血管新生が促進され、他臓器への転移も増加し、生存期間は短縮した。一方、Angptl 2 knockout マウスでは、野生型マウスと比較して発がん及び転移が著明に減少し、生存期間は延長した。

Angptl 2 の発現は、マウス皮膚がんモデルにおいて、“pre-neoplastic change”と“malignant conversion”を促進し、発がんに向けた感受性を上げることで扁平上皮癌の出現を惹起し、また転移の頻度や重症度にも関連していた。さらに、がん細胞によって産生される Angptl 2 は、腫瘍関連の血管・リンパ管の新生を促すだけでなく、TGF- β /Smad 経路を活性化することで間葉系の性質の獲得を促進することが示唆された。以上のことから、化学物質誘発皮膚がんの発症ならびに浸潤・転移において、Angptl 2 が重要な役割を果たしていると考えられた。

審査では、1) 化学物質誘導発がんの分子機構、2) 発がんにおける慢性炎症の定義、3) 実験で使用された遺伝子改変マウスの特徴、4) 実験で使用された化学物質の特徴と誘導されるがん種、5) 化学物質誘導発がんと日光紫外線暴露による発がんとの相違、6) アンジオポエチン様因子ファミリーから Angptl 2 を研究対象として選択した背景、7) Angptl 2 発現の制御機構、7) 炎症における Angptl2 の調節機構、8) Angptl2 の細胞内局在、9) 本研究の結果における上皮間葉移行の解釈、10) ヒト皮膚あるいは他臓器の疾患における Angptl 2 発現の事例、11) ヒト皮膚がんでの Angptl 2 の検討、12) 臨床における Angptl 2 をターゲットとした分子標的治療の展望、などについての質疑がなされ、申請者より概ね的確な回答がなされた。

本研究は、化学物質誘導皮膚がんの発がんならびに浸潤・転移に Angptl 2 の発現が関与することを示し、Angptl 2 ががんの発症と進展を抑制するための新たなターゲットのひとつとなる可能性を示した研究として、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長 産科婦人科学担当教授



審査結果

学位申請者名： 青井 淳

専攻分野： 皮膚病態治療再建学

学位論文名： アンジオポエチン様因子2は皮膚がんの発症と進展を促進する
(The role of Angiopoietin-like protein 2 in carcinogenesis
and tumor cell metastasis)

指導教員名： 尹 浩信 教授、尾池 雄一 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 24年 2月 6日

審査委員長 産科婦人科学担当教授

審査委員 免疫識別学担当教授

審査委員 分子生理学担当教授

審査委員 乳腺内分泌外科学担当教授

尹 浩信
西 村 泰 治
尾 池 雄 一
岩 瀬 弘 敬