

中野 正啓 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の癌転移における役割

(A critical role of Angiopoietin-like protein 2 in tumor metastasis)

慢性炎症は癌の進展に重要な役割を果たすと考えられている。慢性炎症促進因子であるアンジオポエチン様因子2 (Angiopoietin-like protein 2: Angptl2) が化学物質誘発皮膚癌マウスモデルにおいて発癌や転移に関連することが明らかになったが、ヒトについての報告はない。そこで申請者は、ヒト乳癌および肺癌においてAngptl2が浸潤や転移に及ぼす影響やAngptl2発現の分子メカニズムを解明することを目的として、以下の検討を行った。

ヒト乳癌患者血清を用いて乳癌の進行度と血清Angptl2濃度の関係について解析した。乳癌細胞および肺癌細胞を用いてAngptl2発現細胞の特徴を観察し、*Angptl2* 遺伝子のノックダウンや過剰発現による癌細胞の形質の変化について検討した。また免疫不全マウスにこれらの癌細胞を移植することにより生体内における*Angptl2*ノックダウン細胞やAngptl2過剰発現細胞の働きについて検討した。また癌細胞にAngptl2レポータープラスミドを導入することで発現制御について解析した。

本研究の結果としてヒト乳癌患者の解析で、遠隔転移のある乳癌患者では転移のない患者に比べて血清Angptl2濃度が有意に高いことがわかった。Angptl2は癌細胞が発現・分泌しており、自己分泌あるいは傍分泌的な作用により癌細胞自身の遊走能、浸潤能や血管新生能を亢進することが明らかになった。また乳癌および肺癌細胞における*Angptl2*遺伝子のノックダウンは癌細胞移植モデルにおいて肺転移を減少させ生存期間を延長させることができた。逆に*Angptl2*遺伝子の過剰発現でマウスの肺転移が増加し生存期間が短縮した。Angptl2の制御機構では、転写因子NFAT、ATF2およびc-JunがAngptl2を誘導していることが明らかになった。

以上より申請者は、Angptl2の作用によりヒトの癌において癌細胞がより間葉系の形質を獲得していき、これによって転移能を促進させるという癌種を超えた普遍的な機能があることを明らかにした。Angptl2を制御するNFATは抗血管新生治療により活性化されることも報告されており、Angptl2が癌の治療抵抗性にも関与していることが示唆された。

公開審査では、(1)他の癌種への普遍性、(2)乳癌のホルモン依存のタイプ、(3)乳癌原発巣での発現状況、(4)マウス転移モデルでの転移個数との相関、(5)将来的な臨床応用の可能性、(6)Angptl2以外のサブファミリーと疾患の関係、その受容体、(7)転写活性因子であるNFATの核内移動の恒常性、(8)免疫抑制剤によるNFAT抑制することでの癌治療応用の可能性、(9)血清Angptl2の予後マーカー、再発予測マーカーとしての有用性、(10)本研究の寄与度、(11)Angptl2の正常細胞での機能、(12)癌と炎症の関係からみたAngptl2の役割、(13)血清測定した乳癌患者の背景因子、(14)転移モデルにおけるAngptl2分泌細胞、などについて質疑がなされ、申請者より適切な回答が得られた。

本研究は、乳癌患者の血清、乳癌および肺癌細胞株、免疫不全マウスを用いた実験により、癌細胞由来のAngptl2が浸潤・転移を誘導して、癌の悪性化の病態に関与していることを明らかにし、新たな治療標的になり得る可能性を示したものであり、学位授与に値すると評価された。

審査委員長 呼吸器外科学担当教授

鈴木 実

審査結果

学位申請者名：中野 正啓

専攻分野：乳腺・内分泌外科学

学位論文題名：

アンジオポエチン様因子2の癌転移における役割
(A critical role of Angiopoietin-like protein 2 in tumor metastasis)

指導： 岩瀬 弘敬 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3月1日

審査委員長 呼吸器外科学担当教授

鈴木 良

審査委員 産科婦人科学担当教授

片岡 秀隆

審査委員 分子生理学担当教授

高澤 一仁