

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	福田 桂太郎
論文審査担当者 主 査 皮膚科学 天 谷 雅 行 病理学 金 井 弥 栄 形成外科学 貴 志 和 生 病理学 坂 元 亨 宇 学力確認担当者： 審査委員長：金井 弥栄 試問日：平成 2 7 年 1 2 月 1 7 日				
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Periostin Is a Key Niche Component for Wound Metastasis of Melanoma (ペリオスチンはメラノーマ創傷部転移における前転移ニッチの鍵となる構成分子である)				
本研究では、メラノーマが創傷部に転移する現象の機序を解析した。創傷部転移を生じた症例のマイクロアレイ解析、免疫染色により創傷転移部では創傷治癒に関わる細胞外マトリックスのペリオスチン (POSTN)、I 型コラーゲン、フィブロネクチンが間質で強発現していることを明らかにした。メラノーマ細胞を足底に移植したマウスの大腿部に傷をつけると創傷部に転移巣が形成され、転移巣周囲の組織にPOSTNの強発現を認めた。この現象は、傷はつけずにPOSTNを大量に産生する骨芽細胞と培養上清を混ぜたマトリゲルを大腿皮下に注入することでも再現された。POSTNはメラノーマ細胞を創傷部に誘引し、メラノーマ創傷部転移を促進させる前転移ニッチの重要な分子であることが示された。 審査では、創傷治癒に関わる因子の中で細胞外マトリックスに注目した根拠について問われた。マイクロアレイ解析を行った結果、転移巣で顕著に高発現していた遺伝子の中でメラニン合成に関係する分子に次いで多かったのが細胞外マトリックスであったためと回答された。マイクロアレイ解析を行った創傷転移部はがん組織と創傷組織が含まれていたが、POSTNが創傷に由来していると推定した根拠について問われた。創傷治癒過程で産生されたPOSTNに由来することを厳密に確認するためには、転移巣のある傷と転移巣のない傷、または傷がある皮膚転移と傷のない皮膚転移の比較が必要だが、症例に転移巣のない傷や創傷部以外の皮膚転移は認めず、比較できなかったと回答された。創傷部以外のPOSTNが産生される場でも、メラノーマの転移が生じやすいかについて問われた。定常状態でPOSTNの発現が確認される歯根膜、骨膜にメラノーマ転移が多いという過去の報告はないと回答された。一方で、メラノーマの肝転移や肉眼的リンパ節転移症例の60%で間質にPOSTNの強発現が認められると報告されており、転移巣の間質や肉芽組織の線維芽細胞より産生されるPOSTNの発現量と比較し、歯根膜、骨膜のPOSTNの発現量は少ないことが推察されると回答された。さらに、POSTNの創傷部転移への関与はメラノーマ特有なのかについて問われた。肺がん細胞を足底に移植し、マウスの大腿部に傷をつけても創傷部に転移巣形成を認めなかったことから、メラノーマ特有の可能性が高いと回答された。インテグリン$\alpha v \beta 3$など、メラノーマ以外のがんでは殆ど発現しないPOSTNと結合する接着分子を介することで、メラノーマの場合のみPOSTNが創傷部転移に関わると考えられるが、in vitroの解析でインテグリンαvの関与は否定されたと回答された。 以上、本研究には検討すべき課題を残すものの、POSTNがメラノーマ細胞の転移を誘引する分子として機能し、メラノーマにおける創傷部転移の分子病態を解明した有意義な研究であると評価された。				