

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	前 田 祐 介
論文審査担当者	主 査	先端医科学	佐 谷 秀 行	
	病理学	金 井 弥 栄	内科学	金 井 隆 典
	内科学	矢 作 直 久		
学力確認担当者：			審査委員長：金井 弥栄	
			試問日：平成28年 2月 8日	
(論文審査の要旨)				
論文題名：Myeloid differentiation factor 88 signaling in bone marrow-derived cells promotes gastric tumorigenesis by generation of inflammatory microenvironment (骨髄由来細胞におけるMyd88シグナルが炎症性微小環境の形成を介して胃腫瘍の形成を促進する)				
<p>本研究では、Cyclooxygenase-2/ Prostaglandin E₂ (COX-2/PGE₂) 経路依存的な炎症性微小環境とWnt/β-cateninシグナル経路の活性化を伴う胃腫瘍発生モデルマウス (<i>Gan</i>マウス) を用いて、炎症性微小環境形成並びに腫瘍形成におけるmyeloid differentiation factor 88 (MyD88) とInterferon regulatory factor 5 (Irf5) の役割を検討した。骨髄由来細胞におけるMyD88シグナル経路とCOX-2/PGE₂経路が協調的に働く事が炎症性微小環境の形成に必須であり、それら炎症反応が腫瘍上皮細胞のTLR2/CD14シグナルを活性化し、その下流でWnt/β-cateninシグナルを増強することで腫瘍原性に関わる事が示唆された。</p> <p>審査では、実臨床への応用可能性について問われた。MyD88による炎症反応を抑えれば腫瘍原性を抑制することができるが、MyD88はToll様受容体を介した自然免疫で最も重要な役割を果たすアダプター分子の1つであり、MyD88を直接ターゲットにした治療戦略は免疫抑制の副作用の面で臨床応用は難しいと考えられると回答された。MyD88とCOX-2/PGE₂の両方で炎症が増悪するため、お互いの相互作用を断ち切るか、もしくは、腫瘍細胞におけるTLR2/CD14シグナルをターゲットにした治療戦略が考えられると回答された。次に、骨髄由来細胞によって引き起こされる炎症から、どのような作用メカニズムで腫瘍細胞のTLR2/CD14を介した腫瘍原性が誘導されるのか問われた。骨髄由来細胞でMyD88を欠損させると腫瘍組織において数多くの炎症性サイトカインの発現抑制が認められ、IL-6の発現抑制も認められた。IL-6によってSTAT3が活性化し、また、その下流でTLR2の発現誘導がなされることが知られており、直接的な作用メカニズムの候補となり得る可能性があるが、<i>Gan</i>マウスと表現型で差が認められなかった<i>Gan/Irf5</i>ノックアウトマウスにおいてもIL-6の発現抑制が認められたため、他のメカニズムも含めて今後の研究課題としたい旨が回答された。最後に、<i>Gan</i>マウスの胃腫瘍は病理学的にヒト胃腺腫にも似通った病態を示しているが、本研究成果はヒトではどのような病態と関連するのか問われた。<i>Gan</i>マウスは、先行実験のマイクロアレイデータの主成分解析により腸型胃癌と同様の発現プロファイルを示す事が分かっている。そのため、ヒトの分化型胃癌において本研究成果の意義があると考えられると回答された。</p> <p>以上、本研究は今後さらに検討すべき課題は残されているものの、骨髄由来細胞におけるMyD88を介した炎症反応によって腫瘍細胞における腫瘍原性が誘導、維持される事を明らかにした点において、有意義な研究であると評価された。</p>				