

論文内容要旨

論文題目

網膜芽細胞腫における TGF- β II 型受容体の発現制御についての研究

責任分野： 視覚病態学分野

氏 名： 柏 木 佳 子

【内容要旨】(1,200 字以内)

TGF (Transforming Growth Factor) - β は、間葉系細胞の形質転換を促進する因子の一つとして発見されたが、その後、多くの細胞の増殖を抑制する因子であることが明らかとなっている。上皮系細胞に対する強力な増殖抑制作用を示すことから、癌抑制因子としても注目されてきた。遺伝性非ポリポージス性大腸癌や膵臓癌をはじめとした多くの癌で、TGF- β の受容体やシグナル分子の遺伝子変異が見出され、TGF- β シグナルからの逸脱が癌化の要因の一つと考えられている。眼科領域において最も多くみられる眼内腫瘍である網膜芽細胞腫においても、網膜芽細胞腫細胞株がTGF- β 抵抗性を持つことから、TGF- β シグナルからの逸脱が起こっていることが示唆されてきた。

本研究では、網膜芽細胞腫におけるTGF- β 抵抗性と腫瘍メカニズムの関連性を解明することを大目的とし、網膜芽細胞腫細胞株において発現が欠損していると報告のあるTGF- β II型受容体 (T β R-II) の発現回復と、TGF- β シグナル伝達の回復を、ヒストン脱アセチル化阻害剤・Trichostatin Aを投与することによって試みた。

ヒストン脱アセチル化阻害剤・Trichostatin Aを投与することによって、T β R-IIのプロモーター活性の上昇し、mRNAの発現が回復した。一方で、Trichostatin Aによって細胞増殖の抑制が引き起こされた。TGF- β シグナル伝達回復は確認することができなかった。また、人工的にT β R-IIを網膜芽細胞腫細胞株において過剰発現させたところ、TGF- β シグナル伝達が回復した。

以上のことから、T β R-IIの発現回復と細胞増殖抑制との因果関係はまだ証明できないが、網膜芽細胞腫におけるT β R-IIの発現回復によって、TGF- β 抵抗性の回復の可能性が示唆された。また、Trichostatin Aが網膜芽細胞腫細胞株においてRBを介さない細胞増殖抑制機構に関与している可能性が示唆された。

平成 20 年 1 月 24 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 柏木 佳子

論文題目： 網膜芽細胞腫における TGF- β II 型受容体の発現制御について
の研究

審査委員：主審査委員

副審査委員

副審査委員

比 中 千 史
青 柳 優 子
吉 岡 孝 心

印

印

印

審査終了日：平成 20 年 1 月 24 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

TGF (Transforming Growth Factor) - β は種々の細胞に対して増殖抑制作用を示すサイトカインである。TGF- β のシグナル伝達に関わる受容体やシグナル分子をコードする遺伝子の異常はこれまで数多くのがんで認められており、こういったがんではTGF- β の増殖抑制作用に対する不応性／抵抗性の獲得ががん化の一因と考えられている。眼科領域の代表的悪性腫瘍である網膜芽細胞腫(RB)もそのようなTGF- β 抵抗性を有する腫瘍の1つである。しかしながら、RBがどのような機序でTGF- β 抵抗性を獲得しているかについては未だ不明な点が多い。そこで柏木氏は本学位研究において、RBによるTGF- β 抵抗性獲得の機序につき解明を試みた。

これまでにRBにおいてTGF- β II型受容体(T β R-II)の発現低下が報告されているが、RBのTGF- β 抵抗性獲得においてこのT β R-IIの発現低下が主要な原因であるのか、あるいは他により重要な原因があるかは不明である。そこで柏木氏はT β R-IIの発現低下が認められるRB細胞株にT β R-II遺伝子を導入・発現させ、TGF- β シグナル伝達経路の活性化／回復の有無を調べた。その結果、検討を行った4つの細胞株のうち3つでシグナル伝達の活性化／回復が認められた。この結果はT β R-IIの発現低下がRBによるTGF- β 抵抗性獲得の主因であることを示唆するものである。

そこで次に柏木氏はRB細胞におけるT β R-II発現低下の機序につき検討を行った。これまでの報告から肺・乳・膵がんなどの細胞ではクロマチン構造を規定するヒストンの脱アセチル化によりT β R-II遺伝子の転写が抑制されていることが知られている。そこで柏木氏はRB細胞においても同様の機序でT β R-IIの転写抑制がおきていると予想し、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬であるTrichostatin A(TSA)を用いて以降の検討を行った。RB細胞株をTSAにて処理したところ、T β R-II遺伝子の 1) プロモーター領域のヒストンアセチル化の回復(ChIPアッセイによる)、2) プロモーター活性の回復すなわち転写活性化(Luciferaseアッセイによる)、3) mRNA発現の回復(RT-PCRによる)、が確認されるとともに、4) RB細胞株の増殖抑制が認められた。以上の一連の結果は、RB細胞ではT β R-II遺伝子プロモーター領域のヒストンが脱アセチル化状態にあるためにT β R-II遺伝子の転写／発現が低下しており、その結果としてTGF- β 依存的細胞増殖抑制が阻害されている可能性を示唆するものである。

上記のごとく、柏木氏は網膜芽細胞腫の TGF- β 抵抗性獲得の機序解明に貢献する新たな知見を得ている。従って本審査委員会は本研究が学位(医学)の授与に値するものと判定する。

(1, 200字以内)