

論文内容要旨

論文題目：網膜芽細胞腫細胞に対する

アクチビンの作用機序と臨床応用への考察

責任分野： 視覚病態学 分野

氏 名： 菅野 智華子

【内容要旨】(1,200字以内)

網膜芽細胞腫は網膜に原発する悪性腫瘍で、出生 15000 人に 1 人の割合で乳幼児に発生する。わが国では眼内に原発する悪性腫瘍の中で最も多い腫瘍である。治療として約 50~60%の症例で眼球摘出が施行される。保存療法のための症例は約 40~50%に留まり、眼球を温存できたとしても視力を保てない場合も多く、より高度な保存療法が眼科臨床においては切に望まれる。

アクチビンは TGF- β スーパーファミリーに属し、様々な腫瘍細胞に対して増殖抑制作用を持つ。網膜芽細胞腫に対するアクチビンの増殖抑制作用機序に関する報告は現在のところ存在しない。本研究ではアクチビンによる網膜芽細胞腫の保存療法の可能性を探るため、網膜芽細胞腫に対するアクチビンの増殖抑制作用機序としてアポトーシス誘導の可能性、およびアクチビンによる網膜芽細胞腫の分化誘導の可能性を検討した。

アクチビンの網膜芽細胞腫株 Y79 細胞の増殖抑制機序として、アポトーシス誘導作用が認められた。また、アクチビンにより網膜視細胞系への分化誘導が確認された。

臨床応用に向けて、さらに多種類の網膜芽細胞腫株でのアクチビンによる増殖抑制機序の検討と眼局所投与時の正常眼組織に与える影響の検討が必要である。


平成 20 年 1 月 28 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：菅野 智華子

論文題目：網膜芽細胞腫に対する
アクチビンの作用機序と
臨床応用への考察

審査委員：主審査委員 吾間 寿志 

副審査委員 浅尾 裕信 

副審査委員 比中 千史 

審査終了日：平成 20 年 1 月 24 日

【論文審査結果要旨】

本研究は、サイトカインのひとつであるアクチビンが網膜芽細胞腫の保存治療のひとつになる可能性を探るため、網膜芽細胞腫に対するアクチビンの増殖抑制作用の有無、その機序としてアポトーシス誘導の可能性、アクチビンによる網膜芽細胞腫の分化誘導を介した治療の可能性を検討したものである。

背景として、サイトカイン療法は、抗悪性腫瘍治療の保存療法のひとつとして期待されている。抗腫瘍作用を有するサイトカインとして TGF- β ファミリーや TNFファミリーなどが治療薬の候補となるが、網膜芽細胞腫に対するこれらのサイトカインの抗腫瘍効果については、不明な点が多い。しかし、TGF- β (transforming growth factor- β) スーパーファミリーに属するアクチビンは、作用機序は未解明であるものの網膜芽細胞腫の増殖を抑制するとの報告があり、網膜芽細胞腫の治療に応用できる可能性がある。一方、網膜芽細胞腫の治療として眼球の機能保存の可能性のある治療薬の開発が望まれているところであり、アクチビンによる網膜芽細胞腫の保存治療可能性があれば臨床的意味は大きい。

学位審査提出者は、網膜芽細胞腫株 Y79 細胞を用いて、アクチビンのレセプターおよびアクチビンの細胞内シグナル伝達を担っている因子の発現誘導と核内移行を示して、Y79 細胞においてアクチビンのシグナルは有効に伝達されることを確認した上で、アクチビンによる Y79 細胞の増殖抑制効果があることを証明し、アクチビンに強力に結合しレセプターへの結合を阻害するフォリスタチンで、アクチビンによる増殖抑制が阻害されることから、Y79 細胞の増殖抑制がアクチビンによることが確認して、アクチビンが治療法の一つになりうることを示した。更にアクチビンの細胞増殖抑制効果のメカニズムを明らかにするためにアポトーシスと分化誘導について検討を行ったところ、TUNEL 染色によりアクチビンが統計学上有意にアポトーシスを誘導することを証明した。また、アクチビン作用群で網膜細胞の杆体細胞への分化マーカーの一つである Nr1 の発現亢進を見出し、アクチビンが網膜芽細胞腫分化誘導作用を介した治療法である可能性を示した。

予備審査では、以下の点が指摘された。

- (1) 既知のことと、自分が新たに見出したことがクリアに整理して発表すること。
- (2) 各データの標準偏差について疑問があり、再度計算をして有意差検定を行い、再度予備審査員の確認を得ること。
- (3) まとめを、シェーマで行わずに、言葉にして提示すること。
(2)の有意差の検定は再度行われ、予備員全員の確認を取れたので、予備審査に関しては合格とした。

(1, 200字以内)