

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1198 号	氏 名	戴 昆
論文審査担当者	主 査 菅 野 祐 幸 副 査 多 田 剛 ・ 田 淵 克 彦		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>膀胱癌は予後不良で、術後肝転移しやすいことが重要な問題点である。アドレノメデュリン (AM) は多彩な作用を有するペプチドであり、その活性は受容体活性調節タンパク RAMP2、3 により制御される。これまで、AM-RAMP2 系が癌転移を抑制することを明らかとしたが、癌転移における AM-RAMP3 系の詳細は不明である。本研究では DI-E-RAMP2^{-/-}と RAMP3^{-/-}を用いて、臓器間転移における AM-RAMP2、3 系の意義を検討した。</p> <p>その結果、戴昆は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">DI-E-RAMP2^{-/-}では、原発巣サイズが縮小するのに対し、肝転移は亢進していた。DI-E-RAMP2^{-/-}における肝臓の転移巣を観察すると、癌周囲の線維化亢進と、代償性の RAMP3 や筋線維芽細胞マーカーであるポドプラニン (PDPN) 陽性癌関連線維芽細胞 (CAF) の増加を認めた。RAMP3^{-/-}では、DI-E-RAMP2^{-/-}とは逆に、肝転移が抑制されていた。さらに、DI-E-RAMP2^{-/-}とは逆に、癌周囲の PDPN 陽性 CAF が減少していた。AM-RAMP3 の下流に Src-Cas-PDPN 系が存在することが明らかとなった。RAMP3^{-/-}由来 CAF では α SMA の発現低下を認め、また RAMP3^{-/-} CAF では、細胞質内ストレスファイバーの形成が抑制されている一方で、細胞膜直下のアクチン形成が亢進しており、間葉上皮移行 (MET) を生じていると考えられた。RAMP3^{-/-} CAF では、PAN02 細胞との共培養系において、細胞の遊走、増殖が抑制されていた。アレー解析において、RAMP3^{-/-} CAF では癌促進因子の発現低下と共に、抑制因子の発現亢進を認めた。RAMP3^{-/-} CAF と PAN02 細胞と混合してマウスに移植すると、癌サイズは抑制され、肝転移も減少したことから、RAMP3^{-/-} CAF は癌増殖や転移を抑制する、いわば良性の CAF となっていると考えられた。RAMP3^{-/-}に対して AM を持続投与し、AM-RAMP3 系が遮断された状態で、AM-RAMP2 系を選択的に活性化したところ、癌転移は RAMP3^{-/-}よりもさらに抑制された <p>これらの結果より、DI-E-RAMP2^{-/-}では、癌の悪性度が増強する一方、RAMP3^{-/-}では悪性度の高い PDPN 陽性 CAF が減少し、癌転移が抑制されることが明らかとなった。選択的な RAMP2 活性化と RAMP3 阻害が癌転移抑制の新たな治療法になることが期待される。</p> <p>以上の結果から、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			