

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第	478 号	学位申請者	篠原 直弘
審 査 委 員	主 査	古川 龍彦	学 位	博士 (医学・歯学・学術)
	副 査	谷本 昭英	副 査	岸田 昭世
	副 査	宮田 篤郎	副 査	松原 修一郎

TGF- β signalling and PEG10 are mutually exclusive and inhibitory in chondrosarcoma cells(軟骨肉腫細胞において TGF- β シグナルと PEG10 は互いに排他的で抑制的である)

軟骨肉腫と内軟骨腫の鑑別、また軟骨肉腫 Grade I と Grade II の鑑別はしばしば困難であるが、治療法と予後に大きな差がある。これらの誤診は、患者と医師にとって大きな問題となるため、鑑別するための分子マーカーの同定が期待される。TGF- β は、上皮性悪性腫瘍においては、がん化初期段階でがん細胞の増殖を抑制する一方で、がん化後期過程で転移・浸潤能を亢進させるという二重の役割を示す。これに対して、TGF- β ファミリー系が、骨または軟骨肉腫のような間葉起源の腫瘍において同様の作用を示すかどうかは不明である。そこで学位申請者らは、内軟骨腫や、軟骨肉腫の臨床検体、および軟骨細胞株と軟骨肉腫細胞株を用いて、

- 1) TGF- β family シグナル状態と悪性度の関係
- 2) TGF- β family シグナル構成因子の発現量と悪性度の関係
- 3) TGF- β family シグナル制御因子の発現量と悪性度の関係

を比較検討した。内軟骨腫、軟骨肉腫に置ける TGF- β /BMP シグナルの評価には、抗リン酸化 Smad3 抗体、抗リン酸化 Smad1/5 抗体を使用して免疫組織学的染色を行った。また、マイクロアレイ解析にて軟骨肉腫細胞株で高発現し、TGF- β 刺激で減弱する TGF- β /BMP シグナルの抑制因子 PEG10 を見出し、その機能と発現の解析をおこなった。

その結果、本研究で以下の知見が明らかとなった。

- 1) 軟骨肉腫において悪性度と共に TGF- β /BMP シグナルの活性は増加するが、分化マーカーの SOX9・COL2A1 は低下しており、TGF- β ファミリーシグナルによる軟骨分化制御の破綻が予想される。
- 2) 軟骨肉腫において悪性度と共に TGF- β /BMP シグナルの抑制因子 PEG10 は発現減弱し、TGF- β /BMP シグナルの活性と逆相関の関係にある
- 3) 軟骨肉腫細胞株で PEG10 は TGF- β によって発現を抑制される。
- 4) PEG10 は軟骨細胞株、軟骨肉腫細胞株で SMAD 経路を抑制する。

以上の結果から、軟骨肉腫では悪性度増加に相関して、分化マーカー SOX9、COL2A1 は低下し、TGF- β /BMP SMADs のリン酸化は亢進し、PEG10 の発現は低下することが確認された。従って、これら 3 つの要素のコンビネーションで軟骨肉腫と内軟骨腫の区別、軟骨肉腫の Grade 分類が鑑別可能になる事が示唆された。また、PEG10 は軟骨肉腫において TGF- β と互いに抑制しあうことで、軟骨肉腫の悪性度の制御に関与している可能性があり、PEG10 の作用増強は治療につながる可能性が示唆された。

本研究は、軟骨肉腫における TGF- β /BMP シグナルの発現と臨床病理学的因子の関連を検討して合理的な鑑別方法を示したものであり、また内軟骨腫と軟骨肉腫での分化マーカーを詳細に比較した初めての論文である。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。