

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	NGUYEN TRUONG DUC HOANG
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 BMP and activin membrane-bound inhibitor (BAMBI) regulates mesothelioma cell proliferation and clinical outcome (BAMBI の発現による悪性中皮腫細胞の細胞増殖制御)			
論文審査担当者			
主査	教授 太田 耕司	印	
審査委員	教授 宮内 睦美		
審査委員	教授 吉子 裕二		
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>本論文は、悪性中皮腫細胞において BAMBI が CTGF の下流で増殖制御することを明らかにした。</p> <p>悪性中皮腫は、アスベスト吸入が主要因とされる予後不良の疾患である。これまで悪性中皮腫は、腫瘍自体が産生する CTGF がその増殖に深く関わっていると報告されているが、そのメカニズムは不明である。本研究では、悪性中皮腫細胞株において CTGF をノックダウンすると BAMBI の発現量が低下することを新たに見出した。</p> <p>BAMBI は多くのがん細胞に発現しており、様々な機能を果たす。本研究では、主に CTGF の発現レベルが高い中皮腫細胞株 Y-MESO-14 および Y-MESO-27 を使用し、siRNA によって CTGF の発現を抑制した。その結果、いずれの細胞も増殖が抑制され、BAMBI の発現が低下した。更にこれらの細胞で siRNA を用いて BAMBI の発現を低下させると、CTGF siRNA と同様に細胞増殖を抑制した。BAMBI の発現低下により Cyclin D1, Cyclin D3, CDK2/4 など、細胞周期を調節するたんぱく質の発現が抑制されたため、BAMBI は悪性中皮腫細胞の細胞周期を調節することが示唆された。</p> <p>BAMBI は BMP/TGF-β 受容体と細胞外領域の相同性が高く、細胞内領域は欠失しているため、同受容体の pseudoreceptor として働くことが報告されている。一方、共焦点顕微鏡下で Y-MESO-27 細胞における BAMBI の細胞内局在を観察したところ、細胞膜にはほとんど存在せず、細胞質が比較的均一に染色され、細胞内での役割が示唆された。The Cancer Genome Atlas(TCGA)および Genotype Tissue Expression (GTEx) project のデータベースに基づく Gene Expression Profile Interactive Analysis (GEPIA)により Kaplan-Meier 生存率を調べたところ、BAMBI mRNA レベルが高い患者は、低い患者よりも有意に予後が延長されることがわかった。これらの結果より、CTGF による悪性中皮腫細胞株の増殖は BAMBI を経由し、細胞周期を調節することによって促進されることが明らかとなった。以上の結果より、悪性中皮腫の患者に対する分子標的治療薬のターゲットになり得ることが示唆された。</p> <p>以上の結果から、本論文は悪性中皮腫細胞の増殖に深く関わる遺伝子として BAMBI を同定し、その機能を解析した新規の知見について述べたものと認められた。</p> <p>よって審査委員会委員全員は、本論文が NGUYEN TRUONG DUC HOANG に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値のあるものと認めた。</p>			