

論文審査の結果の要旨

氏名： 瀧之上 史

専攻分野の名称： 博士（医学）

論文題名： 乳腺アポクリン癌における PGC1 α と p62 発現に関する研究

審査委員：（主査） 教授 落合 豊子

（副査） 教授 逸見 明博 教授 増田 英樹

教授 照井 正

乳腺アポクリン癌では、脂質代謝など代謝関連分子遺伝子が高発現している。また、その細胞質にはミトコンドリアや脂肪滴を豊富に含み、オートファジー不全状態を反映する細胞質内封入体に類似した構造を有することから、通常の癌とは異なった代謝機構、すなわち、1)ミトコンドリア、脂質の産生増加、2)オートファジー不全を生じていることが推察されている。しかし現在までこれらについての詳細な検討報告はない。本研究の目的は、1)切除手術検体の乳腺アポクリン癌においてミトコンドリア新生・脂質代謝関連因子である PGC1 α 発現状況と、オートファジー・細胞増殖関連因子である p62 発現状況を明らかにすること、2)乳腺アポクリン癌培養細胞を用いて p62 発現抑制による腫瘍細胞増殖抑制効果を検証することである。

研究の結果、本論文では乳腺アポクリン癌組織において、PGC1 α 蛋白陽性率が高く、mRNA 高発現が明らかとなり、乳腺アポクリン癌におけるミトコンドリアや脂肪滴の貯留には、PGC1 α 発現が関与する可能性が示された。またアポクリン癌組織において p62 蛋白陽性率は高いものの mRNA の高発現は伴っていなかったことより、アポクリン癌においてオートファジー不全が存在する可能性が示された。すなわち、アポクリン癌で貯留するミトコンドリアや脂肪滴は、産生能亢進のみでなく、オートファジー不全による貯留である可能性が見いだされた。しかし、非アポクリン癌においても p62 陽性症例を認めたことから、他のオートファジー関連因子を検索して、よりアポクリン癌に特異的な分子の検索が今後の研究課題と考えられた。またアポクリン癌モデルの乳癌培養細胞を用いた p62 のノックダウンによる腫瘍増殖抑制効果から、p62 は治療標的となる可能性があることを見いだした。

以上、本論文はアポクリン癌細胞において、p62 蛋白の貯留が明らかとなったことより、アポクリン癌の特殊な細胞形態がオートファジー不全状態によるという仮説を導き、p62 が新たな乳癌治療標的となる可能性があることを解明した貴重な研究である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成27年4月22日