

氏名	黄 荣生
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第 6472 号
学位授与の日付	2021 年 9 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 生体制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Adrenergic signaling promotes the expansion of cancer stem-like cells of malignant peripheral nerve sheath tumors (アドレナリン作動性シグナル伝達は悪性末梢神経鞘腫のがん幹細胞様集団を拡張させる)
論文審査委員	教授 富樫庸介      教授 鶴殿平一郎      准教授 安原隆雄

#### 学位論文内容の要旨

Malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) arises from malignant transformation of Schwann cells surrounding peripheral nerves with a dismal prognosis after the treatment of radiotherapy and chemotherapy. It is reported that the development of MPNST is highly associates with genetic background which is usually a combination of the loss of function of NF1 gene and genetic mutations, such as TP53 and CDKN2A. However, the association between the microenvironment and tumor malignancy of MPNST is rarely described. In this study, we proved that adrenaline could increase the number of cancer stem cells in MPNST. This effect is mediated by adrenaline stimulation of beta-2 adrenergic receptor (ADRB2), which activates the Hippo transducer, YAP/TAZ. YAP and TAZ have been reported as a critical factor that promotes progression and malignant transformation of MPNST recently. NA interference experiments confirmed that the suppression of ADRB2 could attenuate the activity of YAP/TAZ triggered by adrenaline that reduced the stemness of MPNST cells. In addition, the ADRB2-YAP/TAZ axis defines the prognosis of MPNST patients. Patients with high levels of expression of ADRB2 tend to have a worse prognosis and primary tumors from patients who developed metastases showed significantly higher levels of both ADRB2 and YAP expression. These data indicate that adrenaline may have a worsening effect on the prognosis of MPNST and may help to develop new treatment strategies.

#### 論文審査結果の要旨

悪性末梢神経鞘腫 (Malignant peripheral nerve sheath tumor ; MPNST) は末梢神経に発生する悪性度の高い腫瘍で、抗がん剤や放射線治療への抵抗性が知られている。NF1 遺伝子などのゲノム異常やエピゲノム異常はいくつか知られているが、その腫瘍微小環境に関しては不明な点が多い。

本研究では神経伝達物質であるアドレナリンが MPNST のがん幹細胞集団が増えることを示したうえで、その機序が ADRB2 という受容体を介して YAP/TAZ シグナルに関わることまで証明している。さらに、公共データベースや実際の患者検体も用いて、ADRB2 が MPNST の転移や予後不良にかかわることも明らかにした。

委員からは臨床的なアドレナリンの濃度に関する指摘や、どう応用できるのかといった質問があり、実際には血中濃度は実験濃度よりも低い可能性およびアンタゴニストが応用できるのではないかという回答があった。またマウスや EMT、薬剤耐性などに関してより深い解析を求める指摘があったが、今後実施予定であるとのことであった。

本研究は、データとしては物足りない部分もあったが、アドレナリンという神経伝達物質に着目し、ADRB2-YAP/TAZ を介したがん幹細胞様の表現型への関与を明らかにした点に関して、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位をえる資格があると認める。