

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㉔ 第	号	氏名	深谷 雷太
論文審査担当者	主査	外科学	吉田 一成	
	病理学	金井 弥栄	病理学	坂元 亨宇
	解剖学	仲嶋 一範		
学力確認担当者	河上 裕		審査委員長	金井 弥栄
			試問日	平成28年 6月 9日
(論文審査の要旨)				
論文題名 : MIF maintains the tumorigenic capacity of brain tumor-initiating cells by directly inhibiting p53 (MIFはp53を直接的に阻害することにより、脳腫瘍始原細胞の腫瘍形成能を維持する)				
<p>本研究では、ヒトグリオーマ細胞の初代培養を行い、培養細胞の免疫不全マウスへの脳移植実験における腫瘍形成能の差から、2群の細胞、すなわちbrain tumor-initiating cell (BTIC) とnon-BTICに分類し、BTICではMacrophage migration inhibitory factor (MIF)が有意に高く発現していることを発見した。さらにBTICにおいて、MIFは、これまで知られていた細胞質での局在のみならず核内にも局在していることを認め、サイトカインとしての働き以外に、細胞内でp53と結合しこれを直接阻害することが示された。</p> <p>審査ではまず、MIF受容体CD74に関して、MIF-CD74の経路はグリオーマでは全く機能していないか問われた。グリオーマのうちBTICにおけるCD74の低発現は確認しているが、それ以上の検討はしておらず、同経路に関する更なる検討が必要と回答された。また、腫瘍関連マクロファージがCD74を発現しており、グリオーマの分泌したMIFが作用して腫瘍の増殖に関与するとの報告が近年あると回答された。臨床症例のグリオーマ組織ならびに正常組織における、MIFとp53の発現ならびに両者の相関関係の解析を行うべきとの指摘があった。それに対し、現在、組織標本を用いてMIFとその関連分子の発現を免疫組織化学的に解析中であると回答された。また、MIFがp53を阻害する経路は、2つのグリオブラストーマ細胞株、すなわち野生型p53を有するU87MG細胞と変異型p53を有するT98G細胞において、全く異なると説明されているが、それぞれの経路はp53変異の有無に応じて相互排他的であるか問われた。U87MGでのp53の局在は核内に限局しており細胞質での働きは僅かと考えられること、また、T98Gにおけるp53の転写調節因子としての機能は下流遺伝子CDKN1A、BAXの発現の上昇を認めないことからやはり否定的であり、両細胞株ではそれぞれ別の経路は働いていない可能性が高いと回答された。さらに、MIFを標的とした治療は検討されているか問われた。現在、抗MIF抗体を用いた大腸癌に対する第1相試験が3年前から継続されているが、MIFが細胞内で働くとするならばこの方法では治療効果は得られないと考えられ、全く別の方法を研究する必要があると回答された。</p> <p>以上、本研究は、今後さらに検討すべき課題を残しているものの、BTICにおけるMIFの高発現を発見し、さらにMIFのがん抑制分子p53に対する新たな阻害機構を明らかにした点において、非常に有意義な研究であると評価された。</p>				