

堀口 晴紀 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

大腸がん細胞の生存におけるアンジオポエチン様因子2の機能解析

(The role of Angiopoietin-like protein 2 in colorectal cancer cell survival)

アンジオポエチン様因子2 (ANGPTL2)は、炎症性発がんやがん細胞の浸潤・転移に重要な役割を果たしている。しかしながら、がん細胞の生存に、ANGPTL2 がいかに関与しているかは、十分に明らかにされていない。本研究は、ヒト大腸がんにおけるANGPTL2が、がん細胞の生存シグナルを介して抗アポトーシス作用を示す機構を明らかにするために行われた。

ヒト大腸がん細胞株 SW480 を用い、ANGPTL2 遺伝子導入株を樹立した。樹立した細胞株に、大腸がんの治療で用いられる様々な抗がん剤を投与し、アポトーシス関連遺伝子の誘導を解析した。また、大腸がん患者の原発腫瘍におけるANGPTL2の発現と抗がん剤に対する奏効率の関連についても解析した。

ANGPTL2 遺伝子導入株では、コントロール株と比較して抗がん剤により誘導されるアポトーシスが著しく減少していることが明らかになった。そのメカニズムとして、ANGPTL2 遺伝子導入株では、抗アポトーシス作用を有する BCL-2 ファミリー因子の発現が促進しているためであることが明らかになった。また、RNA シークエンス解析の結果より、ANGPTL2 が Syk-PI3K シグナルを介して BCL-2 ファミリー遺伝子の発現を調節していること、Syk-NFAT シグナルによるフィードバックループにより ANGPTL2 自身の発現を調節していることを見出した。また、化学療法を受けている切除不能な大腸がん患者の原発腫瘍におけるANGPTL2の発現と抗がん剤に対する奏効率を解析し、それらに逆相関が見られることも明らかになった。これらのことから、ANGPTL2 は Syk-PI3K シグナルを介して、抗アポトーシス因子である BCL-2 および BCL-XL を誘導し、抗がん剤によって惹起される細胞死を抑制していると考えられた。また、大腸がん治療においては、ANGPTL2 シグナルを減弱させることで、抗がん剤に対する治療抵抗性を改善できる可能性が示唆された。

本発表に対して、1) ANGPTL2 の生理的なアポトーシスへの関与の有無、2) ANGPTL2 遺伝子欠損マウスでのアポトーシス異常の有無、3) 腫瘍の病理像あるいは臨床病理因子と ANGPTL2 の発現様式の関連性、4) Syk による NFAT 活性化機構、5) 他の大腸がん培養細胞株での研究結果、6) Syk 以外の RNA シークエンス法で見いだされた ANGPTL2 関連分子の意義、7) ANGPTL2-Syk 経路と炎症などとの関連性、8) p53 遺伝子変異の ANGPTL2 の機能への影響、9) 抗酸化システムの ANGPTL2 の機能への影響、10) 無増悪生存率と ANGPTL2 の関連性、11) 大腸がんの抗がん耐性機構、などについての質疑がなされ、申請者は適切に解答した。

本研究は、ANGPTL2 の抗アポトーシス分子メカニズムを明らかにした、大腸がんの治療の基礎的な有意義な研究であり、学位論文に相応しいと判断された。

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明