

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 林 えりか

	主査	教授	佐邊	壽孝
審査担当者	副査	教授	野口	昌幸
	副査	准教授	北村	秀光
	副査	教授	田中	伸哉

学 位 論 文 題 名

Studies on the role of α -MSH-MC1R-MITF signaling pathway on TGF- β production in melanoma cells

(メラノーマ細胞における TGF- β 産生に関する α -MSH-MC1R-MITF シグナル経路の役割に関する研究)

メラノーマは予後不良癌である。メラノーマにおける TGF- β 1 高発現が患者低生存率と相関することが報告されている。TGF- β 1 は Treg にも作用する。

本研究では、メラノーマ細胞における TGF- β 1 産生機序を明らかにしようとした。メラノーマ細胞には、melanocortinreceptor 1(MC1R)が発現しており、 α -MSH 刺激は TGF- β 1 産生を促す。MC1R は ERK1/2、p38、MEK 等を活性化すること、メラノーマ細胞核内では、TGF- β 1 遺伝子発現に関与する転写因子 MITF が発現することが知られている。本研究ではマウスメラノーマ細胞 B16 細胞を用い、MC1R 刺激による TGF- β 1 産生に、これらのシグナル因子や転写因子が関与することを明らかにした。TGF- β 1 産生が抑制された B16 細胞株を作成し、マウス個体へ移植した後、癌部に集積するリンパ球成分における Treg の割合の測定も行なった。

審査にあたり、副査田中教授から、メラノーマ BRAF(V600E)変異と TGF- β 1 産生との関係に関して質問があり、申請者はその点は解析していないと回答した。副査北村准教授から、より多義にわたる検討の必要性が指摘された。副査野口教授からは、もっと聴衆に分からせるという態度をもつべきこと、データ処理も不十分である旨、指摘があった。最後に、主査佐邊教授からは、今回見出した経路に関し、病理学的な検討が全くなされていないこと、また、単に TIL における Treg の比率を FACS で測定しているに過ぎず、それでは意味をなさない旨、指摘があった。

本論文は、学問的にはあまり高い評価は得られないものの、大学院のトレーニングとしてはきっちりとしたものである。大学院課程における取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位に相当すると判定した。