

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	X連鎖プロテインキナーゼNr1h3欠損マウスに発症する乳腺腫瘍の解析
Title(English)	
著者(和文)	柳川享世
Author(English)	Takayo Yanagawa
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10292号, 授与年月日:2016年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:駒田 雅之,太田 裕之,近藤 科江,立花 和則,中村 信大
Citation(English)	Degree:., Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10292号, Conferred date:2016/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

(2000字程度)

報告番号	乙 第 号	学位申請者	柳川 享世	
	氏 名	職 名	氏 名	職 名
論文審査員	主査 駒田 雅之	教授	中村 信大	准教授
	太田 啓之	教授		
	近藤 科江	教授		
	立花 和則	准教授		

本論文は「X連鎖プロテインキナーゼNrkk欠損マウスに発症する乳腺腫瘍の解析」と題し、4章より構成されている。

第一章「I. 序論」では、まず全世界的に見たヒト乳がんの現状、その分子レベルでのサブタイプ分類、およびその女性ホルモンであるエストロゲンとの関係性について述べている。そして、妊娠期にはエストロゲンの作用により乳腺上皮細胞が増殖するが、その後、この細胞増殖を停止する機構が破綻すると乳がんにつながることを、しかしその細胞増殖停止機構はこれまで不明であることを述べ、本研究の意義を明確にしている。続いて、本研究で解析を行ったプロテインキナーゼNrkkについて、その構造と機能に関するこれまでの知見を解説している。

第二章「II. 実験手法・材料」では、本研究で用いた実験手法と実験材料の詳細を述べ、他の研究者による追試実験を可能にしている。

第三章「III. 結果」では、Nrkk欠損マウスを用いて得られた実験結果について述べている。まず、Nrkk欠損マウスの繁殖の過程で、妊娠・出産を経験した（経産）マウスにおいてのみ乳腺腫瘍が形成することを見出したことを述べ、この腫瘍が妊娠期のエストロゲン依存的な乳腺上皮細胞の増殖の停止機構の破綻による可能性を指摘している。そして定量的・統計的な解析の結果、乳腺腫瘍の発症率はNrkkホモ変異マウスの場合90%、ヘテロ変異マウスの場合50%であったことを述べている。ヘテロ変異マウスでの発症率がホモ変異マウスの約半分である理由は、雌の細胞におけるX染色体の不活性化によると考えられることを考察している。

病理組織学的解析を行った結果、Nrkk欠損マウスの乳腺腫瘍には正常乳腺に近い組織からがんに近い組織まで徐々に変化する様々な組織が観察され、ヒトがんにおけるmultistep tumorigenesisを模するものであると考察している。さらに、この腫瘍は非浸潤性の比較的悪性度の低いがんを含む腫瘍であることを明らかにしている。また、エストロゲン受容体、細胞増殖のマーカーであるKi67タンパク質、およびある種のサブタイプのヒト乳がんを高発現する増殖因子受容体ErbB2/HER2に対する抗体による免疫組織染色の結果、Nrkk欠損マウスの乳腺腫瘍はエストロゲン受容体陽性、Ki67陽性、ErbB2陰性であったことから、ヒト乳がんのサブタイプ分類ではluminal-B型に近い腫瘍であると結論づけている。

腫瘍を発症する以前のNrkk欠損マウスの乳腺の形態を組織学的に観察した結果、野生型とNrkk欠損の乳腺の間に明らかな差はなかったが、一部のNrkk欠損乳腺においてエストロゲン受容体陽性の乳腺上皮細胞の集団が見つかり、これがその後発症する乳がんの“芽”になっている可能性について言及している。

さらに、乳腺組織におけるNrkkのmRNA発現を定量PCR解析により検出した結果、非妊娠期の乳腺組織ではNrkk発現が全く見られなかったのに対し、妊娠後期にその発現が強く誘導されたことを示している。そして、このNrkkが妊娠後期の乳腺上皮細胞の増殖抑制に寄与しているのではないかと考察している。しかし、ヒト乳がん細胞株MCF-7を用いた*in vitro*の実験において、Nrkkの過剰発現はエストロゲン受容体の発現やリン酸化のレベル、あるいはその転写因子活性を変化させなかったことから、乳腺上皮細胞においてNrkkがエストロゲン受容体の活性を直接に制御している可能性は低いと考察している。

さらに、妊娠後期のマウス母体から血液を採取してエストロゲンの血中濃度を測定した結果、Nrkk欠損マウスにおいて妊娠後期の血中エストロゲン濃度が野生型の場合の約2倍に上昇していることを見出し、Nrkkがエストロゲンの合成・分泌の制御にも関与している可能性を述べている。

第四章「IV. 考察」では、本研究によって乳腺上皮細胞の増殖停止に関わる特異的因子が初めて同定され、その分子機構の解明に向けて大きく前進したことを強調している。さらに医学的な応用展開として、Nrkk欠損マウスの乳腺腫瘍がヒト乳がんのluminal-B型に近かったことから、この遺伝子改変マウスをluminal-B型ヒト乳がんの動物モデルとして利用できる可能性を指摘している。しかし、これまでのヒト乳がんの網羅的なゲノム解析においてNrkk遺伝子の変異は発見されていないことから、今後、引き続きヒト乳がんにおけるNrkkの変異の有無について継続的なフォローアップ調査を行っていくことが重要であると述べている。

これを要するに、本論文はNrkkが妊娠後期の乳腺組織に発現誘導され、エストロゲン依存的な乳腺上皮細胞の増殖を負に制御すること、そしてその破綻が乳腺腫瘍につながることを解明したものであり、理学的に貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。