

氏名	ひらもと けいいちろう 平本 圭一郎		
学位の種類	博士(医学)		
学位授与年月日	平成27年3月25日		
学位授与の条件	学位規則第4条第1項		
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科(博士課程)医科学専攻		
学位論文題目	ミエロイド系細胞特異的な酸化ストレス防御機構破綻はがん転移を増悪させる		
論文審査委員	教授 下瀬川徹	教授 山本雅之	
	教授 木内喜孝	客員教授 佐藤賢一	

論文内容要旨

酸化ストレスはがんやがんの転移を含む多くの慢性疾患において、その病態を増悪させることが示されてきている。転写因子Nrf2 (NF-E2-related factor-2) は酸化ストレス防御に働き、化学発がんを予防することが知られている。また、近年、Nrf2の全身欠失マウスではがんの転移が増加し、myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) において活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) が蓄積していることが報告された。しかしながら、ミエロイド系細胞の酸化ストレス防御機構ががん転移抑制に寄与しているかどうかは明らかになっていない。

私はミエロイド系細胞特異的 Nrf2 欠失マウスを作製し、これらのマウスでは対照群と比較して担がん状態で肺癌細胞の肺転移および MDSCs 内の ROS が増加することを見出した。一方、Nrf2 と並んで生体の抗酸化機能、レドックス恒常性維持に重要な貢献を果たしている含セレン酵素群の合成に必須であるセレノシステイン tRNA 遺伝子 (*Trsp*) をミエロイド系細胞特異的に欠失させたマウスを作製し、これらのマウスでも同様に担がん状態で肺癌細胞の肺転移および MDSCs 内の ROS が増加した。これらの結果はミエロイド系細胞である MDSCs 内において Nrf2 や含セレン蛋白質による抗酸化システムが ROS の過剰な蓄積を抑え、効果的にがん転移の抑制に貢献していることを示唆している。また、代表的な Nrf2 活性化剤である synthetic triterpenoid の一種、1-[2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oyl] imidazole (CDDO-Im) をマウスに投与すると MDSCs 内の ROS および転移結節数が減少した。以上の成果は Nrf2 誘導剤ががん転移治療に有益である可能性を強く示唆している。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目

ミエロイド系細胞特異的な酸化ストレス防御機構破綻はがん転移を増悪させる

所属専攻・分野名 医科学専攻・消化器病態学分野

氏名 平本圭一郎

酸化ストレスはがんやがんの転移を含む多くの慢性疾患において、その病態を増悪させることが示されてきている。転写因子 Nrf2 (NF-E2-related factor-2) は親電子性物質や酸化ストレスに対する細胞防御に重要な役割を担っており、化学発がんに対しては予防的に働くことが知られている。また、近年、Nrf2 の全身欠失マウスではがんの転移が増加し、myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) と呼ばれるミエロイド系の細胞集団において活性酸素種 (ROS: reactive oxygen species) が蓄積していることが報告された。しかしながら、ミエロイド系細胞の酸化ストレス防御機構ががん転移抑制に寄与しているかどうかは明らかになっていない。

今回ミエロイド系細胞特異的 Nrf2 欠失マウスを作製し、これらのマウスでは対照群と比較して担がん状態で肺癌細胞の肺転移および MDSCs 内の ROS が増加することを見出した。一方、Nrf2 と並んで生体の抗酸化機能、レドックス恒常性維持に重要な貢献を果たしている含セレン酵素群の合成に必須であるセレノシステイン tRNA 遺伝子 (*Trsp*) をミエロイド系細胞特異的に欠失させたマウスを作製し、これらのマウスでも同様に担がん状態で肺癌細胞の肺転移および MDSCs 内の ROS が増加した。これらの結果はミエロイド系細胞である MDSCs 内において Nrf2 や含セレン蛋白質による抗酸化システムが ROS の過剰な蓄積を抑え、効果的にがん転移の抑制に貢献していることを示唆している。また、代表的な Nrf2 活性化剤である synthetic triterpenoid の一種、1-[2-cyano-3,12-dioxooleana-1,9(11)-dien-28-oyl] imidazole (CDDO-Im) をマウスに投与すると MDSCs 内の ROS および転移結節数が減少した。以上の成果は Nrf2 誘導剤ががん転移治療に有益である可能性を強く示唆している。

審査の結果、本論文内容が十分学位に値することが確認された。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。