



Title	犬組織球性肉腫関連遺伝子の発現動態解析を基盤とした遺伝子診断・治療法の開発に関する基礎的検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	山崎, 裕毅
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(獣医学)
Dissertation Number	甲第11158号
Issue Date	2013-12-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/54704
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Yamazaki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：山崎 裕毅

学位論文題名

犬組織球性肉腫関連遺伝子の発現動態解析を基盤とした 遺伝子診断・治療法の開発に関する基礎的検討

犬の組織球性肉腫（CHS）は樹状細胞に由来し、不特定な組織形態を示すことが多い。そのため、従来の病理組織学的評価のみでは、確実な診断結果が得られない。また、CHS は遠隔転移率や局所浸潤性が高く、抗癌剤耐性を容易に獲得するなど、生物学的・臨床学的挙動も極めて悪い。したがって、CHS に対する迅速かつ確実な診断・治療法の確立がより高く要求される。本研究の目的は、CHS 細胞の表面抗原解析による迅速かつ正確な診断法の確立とともに本腫瘍の効果的な遺伝子治療法の確立に必要な基礎的情報を得ることである。

第1章ではCHSの表面抗原解析による遺伝子診断法の開発を試みた。CHS細胞ではMHCクラスⅡ、CD11b、CD11cおよびCD86を含む特定の表面抗原が高発現しているため、これらの4つの標的因子を遺伝子レベルで定量解析することで、迅速かつ客観的にCHSを検出できることが予想された。定量的real-time PCRを用いた表面抗原の遺伝子解析結果では、MHCクラスⅡ、CD11b、CD11cおよびCD86の遺伝子発現量はその他の腫瘍疾患およびCHSの類似疾患と比較し、CHSに有意に高発現し、有用性の高い診断精度を示した。本法は迅速かつ簡便であり、客観的で再現性も高かった。さらに、微量検体でもCHSの診断材料となるため、病理組織学的診断の欠点を補う高精度な診断法として期待できた。

第2章ではCHSの分子標的療法の開発に関する基礎的研究を行った。悪性腫瘍の病態メカニズムに関連している複数のアポトーシス抑制因子の中から、Survivinを選択した。さらに、CHSの生物学的挙動とSurvivin発現量の関連性を調査し、Survivin標的治療における基礎的検討を行った。その結果、SurvivinはCHSに特異的に高発現し、さらに、Survivin発現量の高いCHS症例は、低い症例と比較し、無疾病期間および生存期間が短く、抗癌剤に対する高い抵抗性を示した。また、Survivin発現抑制はCHS細胞株における細胞増殖率の低下、抗癌剤感受性の増加、抗癌剤耐性関連遺伝子発現量の低下および貪食機能の低下を含む生物学的活性を有意に低下させた。CHS細胞移植マウスに対するSurvivin発現抑制においても、腫

瘍増殖抑制効果に加え、抗癌剤感受性の増加や転移率の減少が確認された。以上の結果より、Survivin は CHS における遺伝子治療の有効な標的になると期待された。

本研究では CHS の表面抗原である MHC クラス II、CD11b、CD11c および CD86 遺伝子の発現様式から本腫瘍を高精度に診断できる可能性を明らかにした。また、CHS における分子標的療法の標的遺伝子として、Survivin の特性を検討し、Survivin が本腫瘍の効果的な治療標的となりうることを示唆した。本法を臨床的に実用化するためには、CHS 臨床例に対する実証的な検討が必要である。