



HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称：博士（獣医学）

氏名：山 崎 裕 毅

審査委員	主査 教授	奥 村 正 裕
	副査 教授	大 橋 和 彦
	副査 教授	稲 波 修
	副査 准教授	高 木 哲

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、不特定の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。臨床現場では、CHS に対する迅速かつ確実な診断・治療法の確立が求められている。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、本腫瘍に対する遺伝子治療法確立のため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が試みられた。CHS 細胞におけるMHCクラスⅡ、CD11b、CD11cおよびCD86の遺伝子発現がreal-time PCR法により定量的に解析された。その結果、MHCクラスⅡ、CD11b、CD11cおよびCD86の遺伝子は他の腫瘍疾患およびCHSの類似疾患と比較してCHSに有意に高発現し、それを用いた診断精度は高い特異性・正確性を示した。本法は迅速かつ簡便な手法で、また微量な検体でも実施できることから、病理組織学的診断の欠点を補うことができるものと考えられた。

第2章では、CHSにおける分子標的療法の開発を目的にアポトーシス制御に関連した因子について基礎的な検討が行われた。悪性腫瘍の増殖に関与しているとされる複数のアポトーシス抑制因子の中からCHSの生物学的挙動と関連が深いと考えられたSurvivinが抽出された。まず、SurvivinがCHS組織に特異的に高発現することが示され、さらに、Survivin発現量の高いCHS症例は低い症例と比較して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有することが明らかにさ

れた。次に、Survivin 発現を siRNA および特異的抑制剤 YM155 を用いて抑制したところ、培養 CHS 細胞における増殖率の低下、抗癌剤感受性の亢進、抗癌剤耐性関連遺伝子の発現量低下、食食機能の低下など、生物学的活性を有意に抑制させることが示された。さらに、CHS 細胞移植マウスに対する YM155 投与によって、Survivin 発現の抑制とともに、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りうるということが明らかにされた。

以上のように、申請者は、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、本腫瘍における Survivin の特性を明らかにすることで、遺伝子治療法の標的となりうることを示した。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者山崎裕毅氏の学位論文は、北海道大学大学院獣医学研究科規程第 6 条の規定による本研究科の行う学位論文の審査等に合格と認めた。