



Title	CRK-DOCK関連シグナル伝達分子の分子病理学的解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	宮崎, 将也
Description	配架番号 : 2109
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11237号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56235
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Masaya_Miyazaki_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（医 学） 氏 名 宮崎 将也

審査担当者	主査	教授	松野	吉宏
	副査	教授	田中	伸哉
	副査	教授	寶金	清博
	副査	教授	清野	研一郎

学 位 論 文 題 名

CRK-DOCK 関連シグナル伝達分子の分子病理学的解析
(Molecular pathological analyses of CRK-DOCK related signaling molecules)

シグナルアダプター分子 CRK やグアニンヌクレオチド変換酵素 DOCK180 などの CRK-DOCK ファミリータンパク質は、これまでに種々の疾患での関与が報告されているが、腫瘍における臨床検体を用いた検討や、非腫瘍性疾患における実験系を用いた検討が不足している。本検討で申請者は、同ファミリータンパク質の機能を、腫瘍および非腫瘍性疾患の両者にて検討している。腫瘍では、グリオブラストーマ臨床検体を用いて CRK-DOCK ファミリータンパク質およびその上流のレセプター型チロシンキナーゼ (RTK) の免疫染色を行って臨床病理学的に相関関係を検討し、バイオマーカーとしての有用性を検討した。非腫瘍性疾患では、インフルエンザ A ウイルスにおける CRKL タンパク質の機能の新知見を示し、治療標的としての利用可能性を示した。

発表後の質疑では、まず副査の清野教授から CRK-DOCK ファミリータンパク質高発現グリオブラストーマ群が予後良好である分子メカニズムの質問があった。申請者は、負の制御経路の関与を想定している旨を回答し、具体的には Stat3 経路を挙げた。続いて、IDH1 変異と CRK-DOCK ファミリータンパク質発現の相関の有無の質問があった。申請者は、今回用いたグリオブラストーマ症例は全て初発であり、免疫染色でもほぼ全ての症例で IDH1 変異陰性であったため、相関関係は検討できていないと回答した。副査の寶金教授からは、IS と PS を用いた TS の算出方法は、和ではなく積が妥当ではないかとの質問があった。申請者は、今回用いた評価方法は乳癌における Allred score を参考にしたため和を用いたが、積を用いた評価も今後検討したい旨を回答した。また、グリオブラストーマにおける CRK-DOCK ファミリータンパク質のバイオマーカーとしての将来性に関して質問があった。申請者は、他の分子との組み合わせにより群分けをし、有用性の検討を追加したい旨を回答した。副査の田中教授からは、CRK-DOCK ファミリータンパク質の免疫染色で、invasive front での評価をしているか質問があった。申請者は、同タンパク質は全体に一律な染色陽性を示し、腫瘍中心と辺縁で差が見られないため、そのような評価は出来ていないことを回答した。次に、CRK-DOCK ファミリータンパク質高発現のグリオブラストーマは G-CIMP(+)の予後良好群であるのか、という質問があった。申請者は、本検討ではメチル化の評価は行っていないので、今後の検討課題として行いたい旨を回答し

た。また、NS1 と CRKL は Akt を活性化することが既報告としてあるが、申請者の検討ではどうであったか質問があった。申請者は、本実験系では Akt のリン酸化の亢進は見られず、この理由に関しては今後検討したい旨を回答した。主査の松野教授からは、前段階の検討の必要性について質問があった。申請者は、研究をより確かなものにするために必要であると考えたと回答した。次に、Oligodendroglioma Component (OC)の有無では予後に有意差が無いが、こちらは了解可能なのかに関して質問があった。申請者は、まず、OC の有無が予後に差があるかということに関してはこれまでの報告でも議論のあるところであること、また、本検討でも OC を有しているものは少なくとも予後良好である傾向はみられるので、問題ないと考えている旨を回答した。続いて、各臨床因子（年齢、性別、組織型および切除率）および MGMT 発現と、CRK-DOCK ファミリータンパク質および RTK 発現の相関の有無について質問があった。申請者は、各臨床因子と CRK-DOCK ファミリータンパク質や RTK の発現に相関関係がないことは統計学的に検討済みであり、MGMT に関しては追加検討したいと回答した。また、今後のバイオマーカーとしての臨床応用に繋げるために、解決しなければならない問題は何かという質問があった。申請者は、症例数を増やして追加確認すること、各タンパク質のリン酸化を検討することを挙げ、回答した。最後に、今回の MGMT 免疫染色の結果は染色偽陰性に関してはどの程度考慮すべきか質問した。申請者は、血管内皮細胞を内在性陽性対照として使用しているので、従来の報告に比して偽陰性はかなり減らせていると回答した。申請者はいずれの質問に対しても、具体的評価法や知見を用い適切に回答した。

この論文は CRK-DOCK ファミリータンパク質を臨床応用するために必要な重要な知見を提示しており、医学の更なる発展に寄与するものと期待される。

審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。