



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	胸腺及び胸腺上皮性腫瘍における細胞内プロテアーゼの発現に関する研究〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	木内, 静香
Description	配架番号 : 2201
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12097号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61770
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Shizuka_Kiuchi_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 木内 静香

	主査	教 授	近藤 亨
審査担当者	副査	教 授	田中 伸哉
	副査	教 授	松野 吉宏
	副査	教 授	櫻木 範明

学 位 論 文 題 名

胸腺及び胸腺上皮性腫瘍における細胞内プロテアーゼの発現に関する研究

(Studies on the expression of intracellular protease
in the thymus and thymic epithelial tumors)

申請者は胸腺上皮性腫瘍とダウン症胸腺において、細胞内プロテアーゼであるカテプシンとプロテアソームサブユニット $\beta 5t$ の発現を免疫組織化学的に検討した。胸腺上皮性腫瘍ではカテプシン V 及びカテプシン S の発現を検討したが、それらカテプシンの発現は胸腺腫の形態像に関連していることを明らかにし、B3 型胸腺腫と胸腺癌との鑑別に有用である可能性が推定された。また、カテプシンの異所性発現あるいは発現の増強が、胸腺上皮性腫瘍の生物学的態度に関与している可能性や、カテプシンが治療の標的となる可能性が考えられた。ダウン症患者の胸腺ではプロテアソームサブユニット $\beta 5t$ の発現を検討したが、高度な組織学的変化を示すダウン症患者の胸腺において、 $\beta 5t$ の発現が失われる傾向があることを明らかにし、 $\beta 5t$ の発現低下を伴う胸腺構築の異常が、ダウン症患者における免疫異常の病態形成に関連する可能性が考えられた。

審査にあたり、まず副査の田中教授から、胸腺腫の予後・病態に関連する分子生物学的因子の大規模解析の有無について質問があった。申請者は、稀な疾患である胸腺腫では国際的な大規模解析は未だ報告されていないと回答した。続いて、正常胸腺組織におけるカテプシンの発現調節メカニズムと、メカニズムに関連した分子の検討の有無について質問があった。申請者は、本研究ではカテプシンの発現を調節する分子については検討できていない旨を回答した。また、カテプシンが関与するとされる腫瘍の種類や腫瘍促進の機序について質問があった。申請者は、腫瘍との関連で研究の進んでいるカテプシンとしてカテプシン B、L、S 等を挙げ、それらが大腸癌、胃癌、肝癌、乳癌等において主に細胞外マトリックスの分解やリモデリングに働くことで腫瘍の浸潤、転移能の上昇に寄与しており、カテプシンの発現が予後不良因子になるという知見を述べた。次に、副査の松野教授から

は、ダウン症患者の胸腺における胸腺細胞の成熟の評価として特に TdT 染色による評価の有無について質問があった。申請者は、TdT 染色による評価は未施行であるが、胸腺細胞の成熟の評価のためには重要であり、今後検討したい旨を回答した。副査の櫻木教授からは、正常胸腺の加齢に伴う経時的変化とダウン症患者胸腺における組織学的変化の発現時期について質問があった。申請者は、正常胸腺の加齢変化とダウン症患者胸腺の形態変化が現れる時期の違いについて詳細には検討しておらず、今後検討したい旨を回答した。また、胸腺腫の診断・治療の手順について質問があった。申請者は、施設により診断・治療の手順が異なる胸腺腫において、最も標準的とされる治療方針については把握しておらず、今後確認する旨を回答した。最後に、主査の近藤教授からは、胸腺上皮性腫瘍及びダウン症患者胸腺における胸腺細胞の変化及び胸腺上皮細胞上に提示される分子の変化について質問があった。申請者は、ダウン症患者胸腺において CD4⁺ T 細胞や CD8⁺ T 細胞の減少に加え、正の選択を経て $\alpha\beta$ -TCR を発現する成熟した T 細胞が減少するという知見を述べた。また、胸腺上皮性腫瘍やダウン症患者胸腺において特定の抗原提示の増加は明らかになっていない旨を回答した。総じて、申請者は質問に対して自らの研究結果や先行研究の研究結果に基づいて概ね妥当な回答を行った。

この論文は、胸腺上皮性腫瘍やダウン症胸腺におけるカテプシンやプロテアソームサブユニット $\beta 5t$ の発現と組織形態の関与を明らかにすることで、上記疾患の病態解明や鑑別法の確立を目指しており、医学の更なる発展に寄与するものと期待される。今後は、より解析症例数を増やし、臨床像、特に生命予後等と関連付けた解析を加えることで、研究結果が臨床応用されることが望まれる。

審査員一同は、これらの結果を高く評価し、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。