HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|---|---|
| Title | ハダカデバネズミの発がん剤への組織応答性に関する研究［論文内容及び審査の要旨］ |
| Author(s) | 藤岡, 周助 |
| Description | 配架番号：2623 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(医学) |
| Dissertation Number | 甲第14502号 |
| Issue Date | 2021-03-25 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/81571 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Shusuke_Fujioka_review.pdf, 審査の要旨 |

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

# 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　藤岡 周助

主査　　教授 小林 弘一
審査担当者　副査　　教授 笠原 正典
副査　　教授 松野 吉宏

学 位 論 文 題 名

ハダカデバネズミの発がん剤への組織応答性に関する研究

（Naked mole-rats show extraordinary resistance to chemical carcinogenesis with a dampened inflammatory response）

本研究は発がん率が非常に低い事で知られるハダカデバネズミ（Naked mole rat、 NMR）を用いて、発がん耐性機構を解明する為に行われた。解析の結果、NMR が Necroptosis 経路に必須な遺伝子である *RIPK3* と *MLKL* の機能喪失型変異により、Necroptosis 誘導能を欠損していることを明らかにした。

審査にあたり、まず副査の笠原教授から、Necroptosis 経路がなくなることで起きるハダカデバネズミのメリットとデメリットについて質問があり、申請者は、メリットは Necroptosis 経路の活性化が虚血を悪化させるという報告があり、地下で生活し、無酸素で 18 分間生きることができるハダカデバネズミの生態に寄与していると言及、その為無酸素体制に寄与していると考えられること、デメリットは Necroptosis 経路はウィルスへの感染防御に働くこと、マウスに比べてヘルペスウィルスにハダカデバネズミは感染しやすいという報告もあることから、Necroptosis の欠失が寄与している可能性及びウイルスに感染しやすくなることと回答した。次に副査の笠原教授から、Necroptosis 経路を復活するためには、RIPK3、MLKL の合成 DNA をハダカデバネズミ線維芽細胞に発現して確認する必要があるのではないかという質問があり、申請者は、RIPK3 は機能ドメインを完全に失っているが、MLKL は残っているドメインを細胞に強制発現し重合させると細胞死を引き起こすことができるという報告があったため、MLKL の合成ベクターを作成し、細胞死を評価する実験を現在行なっていると回答した。さらに副査の笠原教授から、報告したフレームシフト変異が Blind mole-rat にも存在しているのかという質問があり、申請者は、公共データベースを用いて解析した結果、存在していないと回答した。更に続けて副査の笠原教授から、Necroptosis 経路の欠失ではハダカデバネズミのがん耐性をマウスで模倣できなかったから、がんの発症が遅延すると表現したのかとの質問があり、申請者は、ノックアウトマウスでも 3MC により腫瘍を形成することから、免疫細胞や DNA 損傷応答経路などががん耐性に寄与していると考えていると回答した。次に副査の松野教授から、LPS 投与により浸潤する細胞が、肝臓と皮膚でマウスでも違うことについて質問があり、申請者は、肝臓と皮膚では血流の多さなどの構造が全く違うことが応答性にも寄与していると考えられると回答した。続けて副査の松野教授から、免疫細胞の少なさと Necroptosis 経路の損失の関係性について質問され、申請者は、RIPK3 ノッ

クアウトマウスで、常在性の免疫細胞数への影響について調べた論文がないので不明であるが、常在菌の多さが常在性の免疫細胞数に影響を与えるという報告があるため、Necroptosis 経路よりも常在菌の方が、影響が大きいのではないかと考えると回答した。次に主査の小林教授から、ハダカデバネズミは apoptosis を起こすかとの質問があり、申請者は、UV 照射後の皮膚で Cleaved caspase3 陽性細胞が現れるため、apoptosis を引き起こすことはできると回答した。再び主査の小林教授から、ハダカデバネズミの線維芽細胞に TNF-a, Cycloheximide のみを処置した場合の細胞死について質問され、申請者は、細胞死は起きず、RIPK3 は TNF-a 依存性の Necroptosis のみだけではなく、Apoptosis へも寄与していることが報告されていることから、ハダカデバネズミは Necroptosis 経路を損失することで、TNF 依存性の細胞死への感受性が異なっていると考えられると回答した。続けて同教授から、Pyroptosis などの他の細胞死の可能性について質問され、申請者は、行ってはいないが、TUNEL 陽性細胞数が同様に増えていたため、他の細胞死が起きている可能性はあると考えられると回答した。さらに小林教授よりハダカデバネズミの p53 経路について質問され、申請者は、ハダカデバネズミの p53 経路の特殊性はまだ不明であるが、ハダカデバネズミの p53 のコピー数は増加していないことが報告されており、ハダカデバネズミの p53 はマウスに比べて半減期は長いが、p53 の放射線への感受性がマウスと同じだったということが報告されていると回答した。最後に主査の小林教授から、Ras 経路がマウスで活性化してきていることについて質問され、申請者は、同調し、がんの発症に寄与していると言及、しかし Ras 経路の活性が、DNA 損傷あるいは炎症応答の惹起により起きたのか調べていないので、これらが独立してがん耐性に寄与しているのかを調べる必要があると考えていると回答した。さらにがんの成立には、様々なゲートキーパーが働くことから、ハダカデバネズミでの p53 経路の活性化と炎症応答の減弱どちらもがん耐性に寄与していると考えていると言及した。

審査員は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における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。