

氏名	Acosta Gonzalez Herik Rodrigo
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6787 号
学位授与の日付	2023 年 3 月 24 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Toll-like receptor 4 promotes bladder cancer progression upon S100A8/A9 binding, which requires TIRAP-mediated TPL2 activation (膀胱がんの進行における S100A8/A9-TLR4 経路の意義の解明)
論文審査委員	教授 富樫庸介 教授 山元英崇 准教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

膀胱がんは年々増加傾向にあり、加齢に伴ってその発生率が上昇する。膀胱がんが浸潤・転移能を獲得すると生存率の著しい低下に繋がるが、未だ有効な治療法は確立されていない。このような深刻な転移性膀胱がんにおいて有効となる治療法を開発するためには、まずは転移の分子機序を深く理解することが必要である。我々はこれまで、がん微小環境で過剰に分泌される S100A8/A9 ががん細胞の浸潤・転移を促進する現象を見出し、その分子機序を明らかにしてきた。そこで、S100A8/A9 は膀胱がんの転移においても重要であるものと考え、S100A8/A9 の受容体探索、下流シグナル伝達、細胞の形質変化について検討した。その結果、S100A8/A9 が膀胱がん細胞上の TLR4 と結合し、がん細胞の増殖・遊走・浸潤を促進することがわかった。それら形質変化は TLR4 下流シグナルの TPL2 活性化によるもので、TLR4 のアダプター分子である TIRAP との作用が重要であることを新規に発見した。TLR4 阻害剤は担がんマウスの腫瘍を縮小させた。以上のことから、S100A8/A9-TLR4-TPL2 シグナルは、膀胱がんの進展を促進することが示唆された。本研究は S100A8/A9-TLR4 シグナル関連分子群の膀胱がん治療標的としての有効性を支持するものとする。

論文審査結果の要旨

進行期膀胱がんは予後不良でより有効な治療法が求められている。そこで、本研究ではがん微小環境で過剰に分泌される S100A8/A9 が膀胱がんにどのような影響を与えるかを解析した。S100A8/A9 が膀胱がん細胞上の TLR4 と結合し、がん細胞の増殖・遊走・浸潤を促進すること、それら形質変化は TLR4 下流シグナルの TPL2 活性化によるもので、TLR4 のアダプター分子である TIRAP との作用が重要であることを新しく見出した。さらに TLR4 阻害剤は担がんマウスの腫瘍を縮小させたことから、S100A8/A9-TLR4-TPL2 シグナルが膀胱がんの進展を促進することが明らかとなった。

TIRAP のリガンド非依存的な結合を示していることに関する質問があったが、細胞株によってはこのようなデータになるとの回答であった。膀胱がんの組織型と S100A8/A9 や TLR4 の発現が関係している可能性や、周辺の免疫細胞がこれらを発現している可能性に関する質問があったが、解析を試みたが結論を出すには至らなかったという回答であった。マウスモデルに関して、マクロファージなども低下している免疫不全マウスで行っており、周辺の細胞からの影響が加味されていない限界が指摘されたが、野生型マウスでも実験を行ったが安定した結果が得られず今回は免疫不全マウスを使った旨の回答があった。また、FGFR 変異や RAS 変異によるシグナル活性化についても検討すべきという意見もあった。

本研究は、マウスモデルや遺伝子変異などは今後の検討課題と思われたが、S100A8/A9 が膀胱がんの増殖や浸潤に関わる可能性を示した点で重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士（医学）の学位をえる資格があると認める。