

牟田 大助氏の学位論文審査の要旨

論文題目

翻訳開始因子 eIF4E は中枢神経系原発悪性リンパ腫細胞の増殖に関与し、新たな治療標的となり得る

(eIF4E contributes to cell proliferation in primary central nervous system lymphoma cells, and is a potent new therapeutic target)

Bリンパ腫の発生や悪性化において翻訳開始因子 eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) の関与が報告されている。eIF4E は mRNA の 5' 端キャップ構造に結合して翻訳を調節し細胞の成長や増殖に関与する因子であり、その過剰発現による細胞の癌化誘導が報告されている。eIF4E は Akt/mTOR 経路や MAPK/MAPkinase-interacting kinase-1 (MNK1) 経路により活性化され、更に、eIF4E の直接的活性化分子 MNK1 も細胞増殖に関与する。本研究は近年増加している中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) における MNK1/eIF4E シグナルの関与について検討し、MNK1 阻害剤を用いた治療を目指した。

PCNSL 患者検体組織において eIF4E およびリン酸化型 eIF4E (phosphorylated eIF4E, p-eIF4E) の発現状態を免疫組織染色にて検討し癌細胞内に eIF4E および p-eIF4E の高発現を認めた。次に、ヒト脳原発リンパ腫由来細胞株 (HKBML) を用いて、ウェスタンブロット法にて MNK1 阻害剤による p-eIF4E のタンパク発現の変化を確認し、阻害剤の細胞増殖およびアポトーシスへの影響を調べた。eIF4E のリン酸化は培養中に認められ、MNK1 阻害剤により選択的に抑制された。MNK1 阻害剤は Cyclin D1 の発現を抑え、細胞増殖を抑制し、アポトーシス誘導を示した。更に、免疫不全マウス皮下に移植した HKBML 腫瘍に対して、MNK1 阻害剤が腫瘍増大を有意に抑制した。以上の結果から PCNSL 細胞において eIF4E のリン酸化が細胞増殖に関与し、MNK1/eIF4E シグナルを標的にした治療が有効である可能性が示唆された。

審査では、まず臨床的背景から実験結果、将来展望まで優れた説明がなされた点が評価された。次に、PCNSL の脳内の起源、他部位のリンパ腫との細胞学的相違点、免疫組織染色の対照標本について、eIF4E の標的 RNA の選択性、p-eIF4E の核内局在の意味と核内での機能、MNK1 阻害剤の阻害メカニズムとその特異性、薬剤の脳血管関門の通過に関して、Cyclin D1 の抑制の分子機序、アポトーシス誘導のメカニズム等の質問がなされ、おおむね適切な回答が得られた。本研究は、PCNSL の発生や増殖に関して重要な分子機構を明らかにしたものであり、学位授与に値する優れた研究と評価された。

審査委員長 免疫学担当教授

阪口 薫 雄

審 査 結 果

学位申請者名：牟田 大助

分野名：脳神経外科学

学位論文題名：

翻訳開始因子 eIF4E は中枢神経系原発悪性リンパ腫細胞の増殖に関与し、新たな治療標的となり得る

(eIF4E contributes to cell proliferation in primary central nervous system lymphoma cells, and is a potent new therapeutic target)

指 導：倉津 純一 教授

判 定 結 果：

⓪

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 1月 18日

審査委員長 免疫学担当教授

阪口 董雄

印

審査委員 細胞医学担当教授

中尾 光善

印

審査委員 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

印

審査委員 細胞病理学担当教授

町居 元裕

印