

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	諸 和樹
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 836 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Ceramide species are elevated in human breast cancer and are associated with less aggressiveness (セラミド濃度はヒト乳癌組織において上昇し、セラミド濃度と腫瘍増殖とは負の関連を有する)
論文審査委員	主査 教授 土田 正則 副査 教授 若井 俊文 副査 教授 小松 雅明

博士論文の要旨

【背景と目的】スフィンゴ脂質は従来、生体膜の構造維持に関わる脂質として考えられてきたが、1980 年代後半に細胞内シグナル伝達としての生物学的役割が提唱され、これまでに多くのスフィンゴ脂質やそれらの代謝酵素が細胞機能に関与することが明らかになった。スフィンゴ脂質はスフィンゴ塩基を基本骨格にもつ脂質の総称であり、Ceramide, スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) 等が含まれる。Ceramide はスフィンゴ脂質代謝の中心的役割を担う脂質メディエーターであり、複数のスフィンゴ脂質代謝経路によって巧みに調節されている。様々な生理機能に関与する中、特に癌細胞ではアポトーシスに注目が集められている。特に Ceramide は細胞の生存に関与する S1P とレオスタッドの関係を有し、Ceramide, S1P のバランスにより細胞の生死が決定することが知られている。しかし、これらの機能は、主に細胞実験の結果によって示されたものであり、実際の癌患者における Ceramide の動態は不明である。本研究の主な目的は、乳癌患者の手術切除検体を用いて、腫瘍部、傍腫瘍部と正常部の Ceramide 濃度を測定し、更に腫瘍部における Ceramide 合成経路の動態を遺伝子発現の面から明らかにして、ヒト乳癌組織における Ceramide の動態を解明することである。

【方法】乳癌手術切除検体 (N=45) から腫瘍部、腫瘍辺縁から 1cm 以内の正常乳腺 (傍腫瘍部)、腫瘍からより離れた乳腺 (正常部) を採取した。Ceramide および Monohexacylceramide, Dihydroceramide, Sphingomyelin の各分画濃度、全分画の総濃度を質量分析器により測定し解析した。The Cancer Genome Atlas データベースを用い、乳癌症例 (N=112) において腫瘍部および正常部の Ceramide 合成に関わる酵素の遺伝子発現を比較解析した。更に The Cancer Genome Atlas データベースを用い、Ceramide に関連する酵素の遺伝子発現と予後について分析した。また Ki67 index と核異型度の点から、腫瘍増殖能と Ceramide 濃度の関連性について分析した。

【結果】Ceramide の各分画濃度および総濃度は、腫瘍部において、傍腫瘍部、正常部と比較していずれも有意に高かった。Ceramide の前駆物質である Monohexacylceramide, Dihydroceramide, Sphingomyelin の濃度も同様に腫瘍部において有意に高かった。Ceramide 合成に関わる酵素の遺伝子発現の解析では、Ceramide の 3 大合成経路である Salvage pathway の Glucosylceramides beta と uridine ceramide glucosyltransferase (UGCG), Sphingomyelin pathway の Sphingomyelin phosphodiesterase (SMPD) 2, 4, 5, De novo pathway の Dihydroceramide desaturase 1 の発現が、腫瘍部において正常部に比して、各々有意に増加を認めた。Ki-67 index 30 より増殖能が高い乳癌組織は Ki-67 index 30 以下の乳癌組織

に比べて有意に Ceramide 濃度が低かった。同様に核異型度の高い乳癌組織は核異型度の低い乳癌組織に比べ Ceramide 濃度は低かった。また、S1P/Ceramide 比は腫瘍の増殖能が高いほど高い結果であった。

【考察】 Ceramide 濃度は腫瘍部において傍腫瘍部、正常部よりも有意に高かった。その背景には、Ceramide の 3 大合成経路である Salvage Pathway, Sphingomyelin Pathway, De novo Pathway の腫瘍部における活性化が示唆された。また Ceramide 濃度は腫瘍の増殖能と負の関連を有していた。腫瘍の増殖能が高い症例では Sphingolipid レオスタットの関係より Ceramide から S1P へ変化している可能性が示唆された。

審査結果の要旨

スフィンゴ脂質はスフィンゴ塩基を基本骨格にもつ脂質の総称であり、Ceramide, スフィンゴシン 1 リン酸 (S1P) 等が含まれる。Ceramide はスフィンゴ脂質代謝の中心的役割を担う脂質メディエーターであり癌細胞ではアポトーシスに注目が集められている。本研究では、乳癌患者の手術切除検体を用いて、腫瘍部、傍腫瘍部と正常部の Ceramide 濃度を測定し、更に腫瘍部における Ceramide 合成経路の動態を遺伝子発現の面から明らかにして、ヒト乳癌組織における Ceramide の動態を解析した。

乳癌患者の検体を用いた解析では、Ceramide 濃度は腫瘍部において傍腫瘍部、正常部よりも有意に高かった。その背景には、Ceramide の 3 大合成経路である Salvage Pathway, Sphingomyelin Pathway, De novo Pathway の腫瘍部における遺伝子発現の活性化が示唆された。

また Ki-67 index で測定した増殖能が高い乳癌組織は、Ki-67 index が低い乳癌組織に比べて有意に Ceramide 濃度が低く、Ceramide 濃度は腫瘍の増殖能と負の関連を有していた。S1P/Ceramide 比は腫瘍の増殖能が高いほど高い結果で、腫瘍の増殖能が高い症例では Sphingolipid レオスタットの関係より Ceramide から S1P へ変化している可能性が示唆された。

乳癌における Ceramide を中心とする脂質と癌進展の関連性を解析した点に新規性があり、学位論文としての価値を有すると判定した。