

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 山田大介

本研究は泌尿生殖器腫瘍並びに精子形成におけるがん抑制遺伝子 *4.1B* 及び *TSLC1* の分子学的機構を解明するために腎がん、膀胱がん、前立腺がん、精巣腫瘍における *4.1B* 及び *TSLC1* の発現を解析し、手術以外に有効な治療法のない腎がんで発現欠如が多く認められた *4.1B* に注目し、その発現欠如の機構と臨床病理学的特徴を解明した。さらに *TSLC1* の分子学的機構を明らかにするために、マウス *Tsle1* 欠損マウスを作成しその精子形成障害を解析することにより下記の結果を得ている。

1. *4.1B* プロモーター領域のメチル化は腎淡明細胞がん手術検体 55 例中 25 例 (44.5%) に認められた。
2. *4.1B* の発現欠如はプロモーター領域のメチル化と強く相関した ($p < 0.0001$)。
3. *4.1B* のメチル化はグレードの高い腎淡明細胞がんによく認められた ($P = 0.0092$)。
4. *4.1B* のメチル化のある腎淡明細胞がん症例は、メチル化のない症例に比べ有意に無再発生存期間が短かった ($P = 0.0036$)。
5. *4.1B* のメチル化は腎癌の再発に関し、独立した予後因子であり ($p = 0.036$)、相対危険率は 10.5 と高い値を示した。
6. *4.1B* のメチル化は術後追加療法の是非を決定する判断材料のひとつになりえると考えられた。
7. エクソン 1 を破壊した、*Tsle1*^{-/-}マウスを作製した。
8. *Tsle1*^{-/-}マウスは雄性不妊を示した。
9. *Tsle1*^{-/-}マウスの精子数は野生型の 10 万分の 1 であった。
10. *Tsle1*^{-/-}マウスの精巣重量は野生型の 70% であった。
11. *Tsle1*^{-/-}マウスの精巣ではステージ VII から IX において精子細胞がセルトリ細胞に接着できず、精細管腔内に滑脱した。
12. *Tsle1*^{-/-}マウスの精子細胞滑脱にはアポトーシスが関与していた。
13. *Tsle1*^{-/-}マウスの精巣では精母細胞成熟遅延が認められた。
14. *Tsle1*^{-/-}マウスのセルトリ細胞では多くの食胞が認められるがセルトリ-セルトリ結合は保たれていた。
15. *TSLC1* は生殖細胞の接着と分化に必須であると考えられた。
16. *Tsle1*^{-/-}マウスの精子形成障害はヒトにおける mature arrest の病態と一致し

TSLC1 の発現回復がヒト不妊症の治療につながると考えられた。

以上、本論文は腎臓明細胞がんに関わる新たな因子 4.1B を解明し、現在でも治療困難な腎がんの術後再発に対し貢献をなすと考えられる。さらに精巣においては TSLC1 の分子学的機構を解明し、今まで未知に等しかった雄性不妊の原因解明に重要な貢献をなし、学位の授与に値するものと考えられる。