

氏名	陳 友誼
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 6021 号
学位授与の日付	令和元年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Melanoma cell adhesion molecule is the driving force behind the dissemination of melanoma upon S100A8/A9 binding in the original skin lesion (皮膚原発巣におけるメラノーマ浸潤を誘発するS100A8/A9-MCAMシグナルの本態解明)
論文審査委員	教授 森実 真 教授 吉野 正 准教授 山崎 修

### 学位論文内容の要旨

Malignant melanoma is one of the leading causes of cancer-associated death. The progression of this fatal disease is associated with inflammatory responses that promote cancer cell growth and dissemination, eventually leading to reduction of overall survival. However, the mechanism(s) of the inflammation-boosted cancer progression remains unclear. In this study, we found that an extracellular cytokine-like molecule, S100A8/A9, accelerates melanoma growth and metastasis upon binding to a cell surface receptor, melanoma cell adhesion molecule (MCAM). Our molecular analyses revealed that mitogen-activated protein kinase kinase kinase 8 (MAP3K8), also termed TPL2, leads to strong activation of ETS translocation variant 4 (ETV4), which is significantly activated in the downstream of MCAM upon S100A8/A9 stimulation, and is followed by the induction of matrix metalloproteinase-25 (MMP25). The novel signaling pathway we identified plays a crucial role in melanoma disseminative progression in the skin and following lung tropic metastasis. Overall, in this study, we reveal at first time that ETV4 is a novel transcription factor regulated by the S100A8/A9-MCAM axis, which leads to the strong production of MMP25 and its implicated metastasis in malignant melanoma. Thus, therapeutic strategies based on our findings might greatly contribute to improve melanoma patient outcomes.

### 論文審査結果の要旨

悪性黒色腫（メラノーマ）は生物学的悪性度が非常に高く、遠隔転移を起こしやすい。本研究では S100A8/A9 の MCAM を介したシグナルがメラノーマの転移を促進するメカニズムについて検討された。

メラノーマ細胞を用いた解析により、S100A8/A9 の MCAM への結合が TPL2 を活性化させること、またその下流の転写因子 ETV4 を活性化させること、そして最終的に MMP25 の発現を増強することが示された。さらにマウスを用いた実験により、ETV4 と MMP25 がメラノーマの肺転移進展に関与していることも示された。

委員からは本知見の治療への応用について質問があり、本研究者は抗 S100A8/A9 抗体が実際にマウスモデルにおいて転移を抑制すること、また特異的な MMP25 阻害剤が新規治療薬となり得ることなどについて説明をしながら回答した。

本研究は S100A8/A9 が MCAM に結合すると TPL2 を介して転写因子 ETV4 を活性化することを見出し、さらに MMP25 の発現を増強することでメラノーマの転移を促進することを示した。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）の学位を得る資格があると認める。