



Title	Expression of polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen' s disease
Author(s)	神谷, 智
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77552
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	神谷 智
論文題名 Title	Expression of polydom in dermal neurofibroma and surrounding dermis in von Recklinghausen's disease (フォン・レックリングハウゼン病における皮膚神経線維腫および周辺真皮のpolydomの発現)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 The purpose of this study is to examine the function of polydom, known as a ligand for integrin, mediating cell adhesion, and expressed in mouse nerve tissue, in promotion of neurofibroma.	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 Methods: Molecular, transcriptome and immunohistochemical analysis were performed to investigate the association between polydom expression and neurofibroma development. Results: <i>Polydom</i> mRNA levels were significantly higher in neurofibroma tissue than in control tissue. Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (qRT-PCR) analysis of RNA purified from primary cultured dermal neurofibroma cells demonstrated significantly higher <i>polydom</i> mRNA expression in cells derived from the surrounding dermis of neurofibromas compared to those from normal human dermal fibroblasts. RNA sequencing was used to compare gene expression between cultured cells derived from dermal neurofibroma-surrounding tissue with or without <i>polydom</i> knockdown. Subsequent gene ontology assays revealed that expression of <i>integrinβ8</i> (<i>ITGB8</i>), a factor that releases transforming growth factor-β (TGF-β) from pro-TGF-β, was downregulated following <i>polydom</i> knockdown, suggesting upregulation of polydom-mediated TGF-β production. Furthermore, we observed a strong association between <i>polydom</i> expression and the increase in platelet-derived growth factor B (<i>PDGFB</i>) expression in primary cultured cells from the surrounding dermis of neurofibromas exposed to TGF-β1.	
〔総 括(Conclusion)〕 Our results suggest that increased polydom expression in the dermis surrounding neurofibromas may promote dermal neurofibroma development by activating the TGF-β signaling pathway.	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名)		神谷 智	
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	藤 玉 子
	副 査	大阪大学教授	久 保 直 貴
	副 査	寄附講座 大阪大学教授	玉 井 英 人

論文審査の結果の要旨

神経線維腫症Ⅰ型の患者の皮膚神経線維腫は真皮内にできることから、真皮内に腫瘍形成に適した環境があると考えた。末梢神経組織由来の因子が神経線維腫形成に関与するという報告があり、マウスの神経組織に発現している因子であるpolydomに着目した。患者の神経線維腫の手術検体と培養細胞の解析では、polydomは腫瘍の周辺真皮の線維芽細胞で高発現であった。周辺真皮由来の培養細胞のpolydomをknockdownして解析したところ、polydomの発現低下でインテグリンβ8の発現が低下した。インテグリンβ8がTGF-βの産生に関わること、TGF-βとPDGFBが神経線維腫の形成に関わることが知られている。実験にて、培養細胞をTGF-βに曝すとPDGFBの発現量が増加し、培養細胞のpolydomの発現量とPDGFBの発現量の倍率変化に相関関係がみられた。以上より、polydomが真皮内で高発現になりTGF-βシグナル経路を介して神経線維腫が形成されることが示唆された。

以上の研究は神経線維腫形成の機序の解明に貢献し、治療法の開発に寄与するところが多い。したがって、本論文は学位論文に値すると考える。