

# 論文の内容の要旨

論文提出者氏名	張 野
論文審査担当者	主 査 竹 下 敏 一 副 査 菅 野 祐 幸・谷 口 俊 一 郎
<p>論文題目</p> <p>Nox4-generated ROS regulate TGF-<math>\beta</math>1-induced motility of colon cancer cells through the low molecular weight protein tyrosine phosphatase-Rho signaling pathway.</p> <p>(LMW-PTP-Rho 経路を介して、Nox4 に由来した ROS は TGF-<math>\beta</math>1 によって誘導される大腸ガン細胞の運動能を促進する)</p>	
<p>〔論文内容の要旨〕</p> <p>〔背景と目的〕 癌細胞では、活性酸素の産生が高く発癌の原因になっていると考えられてきたが、その分子機構は十分に理解されていない。一方、NADPH oxidase は、NADPH を基質として、活性酸素(ROS)を産生する膜タンパク質で、貪食細胞に存在して、病原菌を殺し、生体防御の役割をもつことが知られている。ところが、1999 年以来、その新しいファミリー遺伝子群 (Nox1 ~5, Duox1, 2) が、造血細胞以外の種々の組織で発見され、自然免疫以外の生命現象における役割が示唆され、それを解明することが重要な問題となってきた。特に、Nox4 は <math>H_2O_2</math> を産生し、細胞の小胞体、ミトコンドリアなどの細胞内器官の膜に局在して、血管新生、糖代謝および発癌などの生理的・疾患過程における重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。しかし、大腸癌においては、Nox4 がどのように発現し、発癌過程に関与するのかまだ明らかにされていない。それゆえ、本研究では、大腸癌の発癌過程における Nox4 によるレドックスシグナルの機能的役割を解明しようとした。</p> <p>〔方法〕 大腸癌組織切片において Nox1, Nox4 および TGF-<math>\beta</math>1 のタンパクの発現を免疫染色にて比較検討した。さらに、ヒト大腸癌由来細胞株 (RK0, HCT-116) において TGF-<math>\beta</math>1 に誘導される Nox4 の発現と ROS の産生を Western blotting と ROS の定量法等にて解析した。また、cell migration assay 法を行って TGF-<math>\beta</math>1 は大腸癌細胞の移動を誘導するか調べた。さらに、大腸癌細胞において、Nox4 が TGF-<math>\beta</math>1 によって誘導される細胞運動を如何に媒介するのか、その調節機構を生化学的手法 (Western blotting, Rho activity assay 及び BIAM labeling 等) を用いて検討した。</p> <p>〔結果と考査〕 Nox1 と異なり、Nox4 は正常の大腸組織には発現しないが、大腸癌組織に特異的に発現することを見出した。しかも、Nox4 の発現パターンは、大腸癌の浸潤に関与する TGF-<math>\beta</math>1 の発現パターンと酷似していた。TGF-<math>\beta</math>1 は大腸癌細胞における Nox4 の転写発現を誘導し、細胞内の <math>H_2O_2</math> 産生を高めた。さらに、Nox4 に由来する ROS は、プロテインチロシンフォスファターズ (LMW-PTP) を酸化・不活化して、細胞運動に関与する RhoGAP-Rho シグナル経路を制御した。また、Nox4 を不活化すると、TGF-<math>\beta</math>1 による大腸癌細胞運動の誘導が抑制されることを見出した。</p> <p>〔結論〕 本研究により、Nox4 レドックスシグナルは LMW-PTP-RhoGAP 経路を介して、TGF-<math>\beta</math>1 に依存した大腸癌細胞の遊走・浸潤能に寄与するという新知見が得られた。この結果から、Nox4 は大腸癌治療の新しい分子標的となる可能性が示唆された。</p>	