

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 974 号	氏 名	平賀 理佐子
論文審査担当者	主 査 谷口 俊一郎 教授 副 査 竹下 敏一 教授・奥山 隆平 教授		
(論文審査の結果の要旨)			
<p>上皮間葉移行 (Epithelial-Mesenchymal Transition 以下 EMT)は上皮細胞が間葉系細胞に形態変化する現象であり、これにより上皮細胞が運動能を獲得する。この EMT は上皮系癌細胞が浸潤・転移能力を獲得する際にも重要な過程である。膵癌では TGF-<math>\beta</math> が EMT の主要な誘導因子として知られている。TGF-<math>\beta</math> による EMT 誘導のシグナル伝達が解明できれば、膵癌の浸潤・転移に対する新たな治療戦略を見出す可能性がある。</p> <p>一方、NADPH oxidase (NOX) ファミリーから産生される活性酸素は多様な生理学的現象においてシグナル伝達物質として働くことが分かっている。膵癌においては Nox4 由来の活性酸素が膵癌細胞の増殖に必要であることが報告されているが、Nox ファミリーが果たしている多面的な役割を考えると、膵癌の EMT に Nox4 が関与している可能性がある。本研究では膵癌細胞の TGF-<math>\beta</math> 依存性 EMT における Nox4 の機能的役割について検討した。</p> <p>方法は、膵癌細胞株 panc-1 細胞において、TGF-<math>\beta</math> による Nox4 発現を PCR 法にて確認し、また活性酸素産生量について luminol assay にて検討した。そして Nox4 に対する干渉 RNA (small interference RNA : siRNA) 等を用いて、TGF-<math>\beta</math> による EMT 誘導について検討した。EMT の確認は、細胞形態の観察又は E-cadherin, Snail の発現を指標とした immunoblot 法、免疫蛍光染色、migration assay で行った。また手術切除標本検体を用いて免疫組織染色を行い、Nox4, TGF-<math>\beta</math>, N-cadherin の発現について検討した。</p> <p>その結果、平賀は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>膵臓癌細胞において、TGF-<math>\beta</math> により Nox4 の発現増強および Nox4 由来活性酸素産生量の増加を認めた。</li><li>Nox4 由来活性酸素は、TGF-<math>\beta</math> による細胞形態変化、E-cadherin の発現抑制および Snail の発現上昇を媒介し、TGF-<math>\beta</math> による細胞運動亢進に必要であった。</li><li>TGF-<math>\beta</math>-Nox4 による EMT には p38MAPK のリン酸化亢進が伴っていた。</li><li>さらに TGF-<math>\beta</math>-Nox4 を介する PTP1B の活性抑制が E-cadherin 低下 (EMT 誘導) に必要であった。</li><li>ヒト膵臓がん組織では、TGF-<math>\beta</math>、Nox4 および EMT を示唆する N-cadherin の産生が亢進していた。</li></ol> <p>これらの結果より、膵癌細胞における TGF-<math>\beta</math> 依存性 EMT において、Nox4 が癌細胞内のレドックス制御を行うことにより、EMT におけるシグナル伝達物質として重要な役割を果たしていることが確認された。</p> <p>主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			