



Title	Study on the COX-2/PGE2 Pathway on Apical Elimination of RasV12-transformed Cells from Epithelia [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, 奈波
Citation	北海道大学. 博士(理学) 甲第14165号
Issue Date	2020-06-30
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/78917">http://hdl.handle.net/2115/78917</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Nanami_Satoh_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 佐藤 奈波

審査担当者	主査	教授	村上 洋太
	副査	教授	藤田 恭之
	副査	教授	石森 浩一郎
	副査	教授	坂口 和靖
	副査	教授	大利 徹

## 学位論文題名

Study on the COX-2/PGE<sub>2</sub> Pathway on Apical Elimination of RasV12-transformed Cells from Epithelia

(RasV12 変異細胞の上皮層からの排除に作用する COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路に関する研究)

哺乳類の正常上皮細胞層にがん原遺伝子 *Ras* や *Src* などの変異が生じると、これらの変異細胞は上皮層から排除される (Hogan et al., Nat. Cell Biol., 2009)。重要なことに、変異細胞の単独培養では細胞の排除現象は見られない。このような、正常-変異上皮細胞間の相互作用を介した生存競争の結果として起こる「細胞競合現象」は、マウスの体内においても確認され、この排除機構の低下は変異細胞の蓄積や変異細胞を起源とする腫瘍様病変を引き起こす。これらの結果は、正常上皮細胞にはがんとなりうる異常な細胞を駆逐する「抗腫瘍能 EDAC (Epithelial defence against cancer)」が存在し、上皮の恒常性維持システムとして機能することを示唆している。実際に、変異細胞と接した正常細胞は、排除を行う実行因子として Filamin などの細胞骨格因子を変異細胞との境界に集積させ、変異細胞を積極的に排除する (Kajita et al., Nat. Commun., 2014)。しかしながら、正常細胞と変異細胞間の相互作用によって誘起される、変異細胞を排除する正常上皮細胞の抗腫瘍能がどのようにして制御されているのかは、未だ不明な点が多く残されている。そこで本研究では、変異細胞に接する正常細胞の遺伝子発現変化を解析することで、変異細胞の排除機構がどのように制御されているかを分子レベルで明らかにすることを目的とした。

本学位論文は全 4 章から構成されている。

第 1 章では、本研究に関する総括的な序論と研究背景および目的を述べている。

第 2 章、第 3 章では、本研究で得られた結果について述べている。まず、マイクロアレイ解析によって、変異細胞に接した正常細胞で細胞非自律的に発現が増加する遺伝子として *PTGS2*/COX-2 を同定した。COX-2 は炎症応答の代表的なメディエーターとしてよく知られる分子であり、炎症を促進する。*PTGS2* 遺伝子の発現増加に伴い、タンパク質レベルで COX-2 が変異細胞に近接している正常細胞内で発現増加していることを明らかにした。さらに遺伝子発現上昇の上流として機能する分子を探索した結果、PKC の関与を明らかにした。続いて、COX-2 が変異細胞の排除現象にどのように関与しているのかを検討した。COX-2 の阻害剤の添加やノックアウト実験により、正常細胞側での COX-2 が細胞競合現象を負に制御していることを明らかにした。また、正常細胞内における COX-2 の下流で機能する分子として、リピドミクス解析から PGE<sub>2</sub> を同定した。PGE<sub>2</sub> の添加により正常細胞側の Filamin の集積が抑制されたことから、COX-2/PGE<sub>2</sub> 経路は正常細胞の抗腫瘍能 EDAC を抑制することで変異細胞の排除を抑制することが示唆された。

さらに、上皮組織に変異細胞をモザイク状に誘導できる細胞競合モデルマウスを用い、膵臓の膵管上皮細胞を解析した。その結果、変異細胞の周囲の上皮細胞で COX-2 の発現が増加していることを明らかにした。また、変異細胞を誘導した膵臓においては炎症関連分子の発現が増加していたことから、変異細胞の出現によって炎症応答が起こっていることが推察された。また、*In vitro* の結果同様に、COX 阻害剤の投与によって変異細胞の排除が促進した。さらに、外的に誘導された炎症が変異細胞の排除にどのように影響を与えるのかを慢性炎症マウスモデルを作成し、解析した。その結果、慢性炎症を誘導したマウスにおいては変異細胞の排除が有意に抑制され、膵管上皮層において変異細胞の蓄積が観察された。

第4章では本論文の結論を記述している。本研究により、変異細胞に近接した正常細胞内においてCOX-2/PGE<sub>2</sub>経路が亢進し、細胞競合を抑制することで変異細胞の上皮細胞層からの排除を抑制することを明らかにした。このような内在的な炎症応答に加え、外的に誘導された炎症応答も同様に変異細胞の排除を抑制することを示した。本研究はこれまで明らかにされてこなかった細胞競合の正常細胞側での抑制因子を明らかにするとともに、抗炎症薬がEDACを促進することによりがん予防薬になる可能性を示した。

このように博士課程にふさわしい内容になっており、著者は北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。