



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Study on the Effect of Obesity on Epithelial Defense against Cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐々木, 彩名
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13277号
Issue Date	2018-06-29
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71325
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ayana_Sasaki_review.pdf, 審査の要旨



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 佐々木 彩名

審査担当者	主査	教授	村上 洋太
	副査	教授	高木 睦
	副査	教授	高岡 晃教
	副査	教授	藤田 恭之

学 位 論 文 題 名

Study on the Effect of Obesity on Epithelial Defense against Cancer
(上皮細胞に備わる発がん防御機構 [EDAC] における肥満の影響に関する研究)

近年、がんに対する新たな知見の1つとして「細胞競合現象」が注目されている。がんの極初期段階を模倣するため、正常上皮細胞層内にごく少数の変異細胞(がん遺伝子 Ras の恒常活性化型タンパク質 RasV12 の過剰発現細胞など)を生じさせると、変異細胞が正常細胞に囲まれたときにのみ、変異細胞が細胞層の頂端側へ排除されることが知られている(Hogan, et al., 2009)。この排除現象は正常上皮細胞層に備えられた「変異に対する防御機構」であると提唱されている。しかしながら、このような防御機構の存在にもかかわらず発がんは引き起こされる。肥満はさまざまながんの発がんリスクとなることが知られている。本学位論文では、肥満と細胞競合の関係を検討している。

本学位論文は全6章で構成されている。

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記述している。

第2章では、細胞競合モデルマウスを用いて、様々な上皮組織に RasV12 変異を誘導し、普通食を与えたマウスと高脂肪食で肥満を誘導したマウスで変異細胞の排除率に差が出るかを検討している。その結果、小腸および膵臓において変異細胞の排除が有意に抑制されることが明らかになり、それらのデータを示している。

第3章では、肥満によって生体に誘導される変化のうち、脂質代謝異常に関する解析について記載している。肥満による組織の脂質増加は上皮細胞内での代謝変化をもたらすことにより変異細胞の排出を抑制していることを培養細胞を用いた実験により明らかとした。

第4章では、肥満による慢性炎症もまた細胞競合を負に制御することを、炎症度のこととなる高脂肪食および炎症阻害薬 Aspirin を用いた実験により明らかとした。

第5章では、肥満によって細胞競合が抑制されたマウスの長期飼育が発がんに結びつくかどうかを検討するためタモキシフェン投与後1か月間の長期飼育を試みた。その結果、高脂肪食を与えた群では RasV12 変異細胞の細胞塊が高頻度に観察された。さらに、高脂肪食を与えた群では、膵導管あたりの RasV12 変異細胞を含む膵導管の割合が通常食を与えた群に比べて有意に高いことを示している。

第6章では、本論文の結論を記述している。

以上の結果より、本研究を通じて、肥満が発がんリスクを高める原因の1つとして、「細胞競合の抑制」を新たに提唱した。さらに、そのメカニズムとして、脂肪酸代謝と慢性炎症の2つが原因であることを示唆するデータを示している。これまでがん研究のブラックボックスであったがんの超初期段階に着目した点とはとてもオリジナリティが高く、がんの予防的治療法の確立にも繋がり得る研究内容となっている。

よって、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。