



HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第14165号
Issue Date	2020-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78917
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Nanami_Satoh_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 佐藤 奈波

学 位 論 文 題 名

Study on the COX-2/PGE₂ 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/PGE₂ 経路に関する研究)

がん治療では早期発見が完治の鍵を握るとされているが、膵がんなどの難治がんにおいては臨床診断で検出される段階ですでに転移しているなど、手遅れのケースも少なくない。1つの期待される対策として、現在の臨床で診断可能なステージよりもさらに前の段階、例えば、がん変異が1つないしは2つ入った超早期段階で、がん変異細胞を検出し、除去することが挙げられる。近年、哺乳類上皮組織に生じたがん変異細胞は正常上皮細胞層から排除されることが示されてきた。この変異細胞の排除は、変異細胞のみが存在するときには起こらない。つまり、この現象は異なる2種の細胞が相互認識した結果起こる細胞非自律的な現象であると考えられる（細胞競合現象）。さらに、正常上皮細胞は Filamin などの細胞骨格形成因子を変異細胞との境界面に集積させることで変異細胞を積極的に排除する。すなわち、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があると考えられる（EDAC: Epithelial defense against cancer）。しかしながら、正常-変異細胞間の相互作用によって誘起されるこの上皮細胞の抗腫瘍能を制御する細胞競合シグナルは、未だ不明な点が多く残されている。本研究では、正常細胞側の遺伝子発現変化に着目し、細胞競合関連因子を同定することで、どのようにして正常細胞の変異細胞に対する排除能が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章では、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、炎症を促進することが知られている。*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。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 PGE₂ を同定した。PGE₂ 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/PGE₂ 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。第3章では、さらに、上皮組織に変異細胞をモザイク状に誘導できる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/PGE₂** 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。