

氏 名	家田 健史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 6104 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	Visualization of epithelial-mesenchymal transition in an inflammatory microenvironment-colorectal cancer network (大腸癌ネットワークの炎症性微小環境における上皮間葉移行の視覚化)
論文審査委員	教授 岡田裕之 教授 大内淑代 教授 柳井広之

#### 学位論文内容の要旨

上皮間葉移行 (EMT) は、上皮系細胞が間葉系細胞の性質を獲得し、遊走能や浸潤能が増強する現象であり、悪性腫瘍における EMT は浸潤、転移、予後不良に関連する悪性形質を誘導する。炎症性微小環境は大腸癌の発生や進行に関与すると考えられているが、EMT を介した大腸癌の進行に対する役割については不明な点が多い。本研究では EMT と腫瘍微小環境との関連性を評価するために、間葉系マーカー (ビメンチン) のプロモーターで赤色蛍光タンパク質 (RFP) を可逆的に制御する EMT 可視化癌細胞を作製した。炎症性微小環境を誘発する TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  および炎症性サイトカイン分泌マクロファージは、癌細胞に赤色蛍光の増加に伴って間葉系細胞の性質を誘導した。動物実験では、EMT 形質を伴って RFP を発現する癌細胞が直腸および転移腫瘍に分布することを示した。本研究で開発した EMT イメージング技術は、大腸癌の炎症性微小環境ネットワークにおける EMT をモニタリングするための有用なツールとなる事が期待される。

#### 論文審査結果の要旨

上皮系細胞が間葉系細胞の特性を獲得する上皮間葉移行 (EMT) は、腫瘍の遊走能や浸潤能の増強、予後不良に影響する大きな因子である。大腸癌の発生、進行に関与すると考えられている炎症性微小環境と EMT との関連は明らかでない。著者らは、間葉系マーカー (ビメンチン) のプロモーターで赤色蛍光蛋白質 (RFP) を可逆的に制御する EMT 可視化癌細胞を作製した。その可視化癌細胞を用いて大腸癌の発生、炎症性微小環境を誘発する TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、および炎症性サイトカイン分泌マクロファージによって癌細胞において間葉系細胞の性質が誘導されることを示した。さらに、マウスを用いた動物実験で EMT 形質を伴って癌細胞が直腸および肝転移巣に分布することを示した。この RFP による EMT イメージング技術が大腸癌における炎症性微小環境と EMT との関連をモニタリングする有用なツールとなることを示した価値ある研究と考える。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。