

| | |
|----------|---|
| 氏名 | 石橋 勇輔 |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 第 7 2 2 号 |
| 認定課程名 | 防衛医科大学校医学教育部医学研究科 |
| 学位授与年月日 | 令和5年2月17日 |
| 論文題目 | Periostin が食道扁平上皮癌の進展に及ぼす分子機構の解析－ ADAM17 との関連に注目して－ |
| 審査担当専門委員 | (主査) 浜松医科大学 教授 相村 春彦 大学改革支援・教授 鈴木 利哉 学位授与機構 信州大学 教授 中山 淳 |

審査の結果の要旨

食道癌の発生・進展の際に、腫瘍内や周辺にある間質細胞の役割が注目されている。申請者は癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts, CAF) に発現する periostin に注目し、periostin と種々の炎症指標との関連性や臨床的予後との関連について食道癌手術例を用いて明らかにした。さらにこの periostin の生物学的機能をシグナル経路上関係のある ADAM17(disintegrin and metalloproteinase domain-containing protein17) 遺伝子、TNF-a、IL-6R などといった分子の相互作用を念頭に *in vitro* で解析した。

まず、食道癌組織を対象に行った抗 periostin 抗体を用いた免疫染色により、癌の間質細胞全体に占める periostin 陽性間質細胞の割合が 50%以上の症例は、171 症例中 68.7%に確認でき、しかも CAF に強く染色された。この高発現は neutrophil lymphocyte ratio (NLR)、platelet lymphocyte ratio (PLR)、C-reactive protein(CRP) albumin ratio (CAR) の上昇と関係し、特に CRP 高値と有意に相関していた。手術検体の腫瘍組織から培養した CAF は、腫瘍から離れた部位の線維芽細胞と比べて、培養上清中に periostin を多く分泌しており、その上清の添加により、TE-1 や TE-8 などの食道癌細胞株では遊走能や増殖能が亢進した。rhPeriostin(recombinant human periostin) を投与しても TE8 細胞の ADAM 17 の活性化や下流の ERK1/2 の発現上昇・リン酸化と関係しており、さらに periostin 受容体阻害抗体 OC-20 で integrin と periostin の相互作用を阻害することで ADAM17 の活性化が抑制され、増殖能も抑制された。また ERK 阻害剤でも ADAM17 が抑制された。この ADAM17 を介するシグナルの重要性は、TE10 のような ADAM17 の発現が低い食道癌細胞株ではこのような現象がみられないことから確認された。また mouse embryonic fi

broblast(MEF)に rhPeriostin や phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)を添加すると TGF- α の alkaline phosphatase(AP)活性は上昇し、ERK 阻害剤や MMP/ADAM17 阻害剤で抑制された。ADAM17 ノックアウトマウス由来の MEF では AP の変化は見られなかった。これらの知見から申請者は食道がん間質の periostin が、ADAM17 の活性化を介して TGF- α などの炎症性メディエータを産生し、ポジティブフィードバックによりさらに periostin 産生を促進するという機構があると考察した。食道癌進展とその間質の periostin について詳細な機構を解析した点について、医学的価値は高く、また食道癌の治療戦略にも寄与すると考えられる。選考委員会は本論文を博士（医学）として合格と判定した。