

安田 忠仁氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Inflammation-driven senescence-associated secretory phenotype in cancer-associated fibroblasts enhances peritoneal dissemination

(炎症下で誘導される癌性腹水中の老化 CAFs は腹膜播種を促進する)

老化関連分泌形質 (senescence associated secretory phenotype; SASP) を呈した癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast; CAFs) からの分泌タンパク質は癌進展を促進することが報告されているが、腹膜播種形成におけるその役割は解明されていない。本研究では、胃がん腹膜播種形成における SASP-CAFs の意義を明らかにすること目的として、以下のような様々な解析を行った。

炎症性サイトカインで刺激した CAFs の老化関連マーカー、網羅的な遺伝子発現パターンについて検討した。胃がん癌性腹水を用いたマスサイトメトリーによりシングルセルレベルでの細胞分画解析をおこなった。腹膜播種モデルマウスを用いて生体レベルでの胃癌増殖における SASP-CAFs の重要性を検討した。

炎症性サイトカイン刺激を受けた CAFs は NFκB シグナルの活性化を介して、細胞老化マーカー (p15, p16) の発現上昇とともに不可逆的な増殖停止を呈した。また RNA sequencing による遺伝子網羅的解析の結果、老化関連遺伝子と SASP 因子発現が有意に上昇した。炎症性サイトカインによる細胞老化の分子メカニズムとして、EZH2 の発現低下を介した H3K27 の脱メチル化によって SASP が維持されることが ChIP sequencing を用いた解析で明らかになった。また胃がん癌性腹水を用いたマスサイトメトリーによって、癌性腹水中に SASP を呈する老化 CAFs が存在することが判明した。さらに、腹膜播種モデルマウスにおいて SASP-CAFs が腹膜播種形成を有意に促進した。

以上の結果から、申請者は、炎症性サイトカインによって老化誘導された CAFs は H3K27 脱メチル化に伴い SASP を維持し、胃がん腹膜播種形成を促進する可能性があるかと結論づけた。

審査では、胃がんの疫学、CAFs の由来、3CK 刺激の妥当性、使用した細胞株の性質、JAK/STAT の標的遺伝子、血清や腹水など患者検体中の各種サイトカイン濃度、老化 CAFs のがん浸潤へ及ぼす影響などについての質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

本研究は、炎症により癌性腹水中の老化 CAFs が誘導され、誘導された老化 CAFs が SASP の維持を介して腹膜播種を促進するという腹膜播種の進展に対する新しい分子メカニズムを示したものであり、今後の老化 CAFs を標的とした治療薬の開発に繋がることから、医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 分子生理学担当教授

富澤 一 仁