

氏名	楠 龍策
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第432号
学位授与年月日	平成27年3月4日
審査委員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 松崎 有未
	副査 教授 森田 栄伸

## 論文審査の結果の要旨

生体内で apoptosis に陥った細胞は適切に処理されなければ炎症・免疫反応を惹起してしまう。分泌蛋白である milk fat globule-epidermal growth factor 8 (MFG-E8) は, apoptosis 細胞の表面に発現する phosphatidylserine と食細胞上の  $\alpha_v\beta_3$ -integrin をリンクさせることにより apoptosis 細胞の処理に関与している。一方で, MFG-E8 には抗炎症作用や細胞増殖促進能があり, 損傷後の組織修復を促進する効果も報告されており, がんの発生・進展に関わっている可能性も考えられる。しかしながら, 大腸がんの病態形成における MFG-E8 の役割は明らかにされていない。そこで申請者は, MFG-E8 欠損マウスを用いて大腸炎と発がんとの関連を検討し, 以下のことを明らかにした。① 無処置の条件下では, 野生型マウスと比較し, MFG-E8 欠損マウスの大腸上皮細胞の増殖が低下していた。② Dextran sodium sulfate (DSS) を投与するマウスの大腸炎モデルでは, DSS 投与開始9日目には MFG-E8 欠損マウスの方が大腸炎が悪化し, 腸炎部位の炎症性サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , MIP-2) の mRNA の発現が増加していた。③ Azoxymethan (AOM) を腹腔内単独投与する発がんモデルと DSS と AOM を併用する発がんモデルにおいて, MFG-E8 欠損マウスで大腸がんの数やサイズが減少していた。④ 潰瘍性大腸炎患者の病変組織の検討では, 炎症が active な部分で MFG-E8 の発現が高かった。また, ヒト大腸がん組織の免疫染色では, がん細胞が MFG-E8 を発現していた。⑤ マウス大腸がん細胞株 colon26 細胞を用いた *in vitro* の検討では, recombinant MFG-E8 は colon26 細胞の増殖を促進し, この増殖は, 抗 integrin  $\alpha_v$  阻害抗体や siRNA による integrin  $\alpha_v$  の knockdown により抑制された。以上の結果は, MFG-E8 が,  $\alpha_v\beta_3$ -integrin を介して大腸上皮細胞の増殖を促進し, がんの発生・進展を促進している可能性を示唆しており, 炎症に伴う大腸がんの病態における MFG-E8 の役割を解明した意義のある研究と判断した。