

氏名	下条 芳秀
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第390号
学位授与年月日	平成24年12月26日
審査委員	主査 教授 原田 守
	副査 教授 丸山 理留敬
	副査 教授 鈴宮 淳司

## 論文審査の結果の要旨

膵がんは乏血管性の難治がんである。低酸素下では上皮間葉移行 epithelial-mesenchymal transition (EMT) が生じ、がん細胞の浸潤・転移が促進される。低酸素下では hypoxia-inducible factor (HIF)-1 $\alpha$  が誘導され、同時に誘導される活性酸素種 reactive oxygen species (ROS) が HIF-1 $\alpha$  の安定化に関与している可能性が示唆されているが、低酸素誘導 EMT への ROS の関与や ROS による EMT 誘導における HIF-1 $\alpha$  の関与については十分には解明されていない。また、低酸素誘導 EMT における NF- $\kappa$ B の関与も明らかにされていない。本研究では、低酸素下で誘導されるヒト膵がん細胞の EMT における ROS と NF- $\kappa$ B の役割と抗酸化剤による膵がん細胞の転移抑制の可能性を検討し、以下の結果を得た。① 低酸素下の膵がん細胞株 (PANC-1、MiaPaCa-2) は、間葉系細胞への形態変化を示し、上皮マーカーである E-cadherin と zonula occludens-1 の発現が低下し、間葉マーカーである fibronectin の発現が増加し、細胞遊走能・細胞浸潤能は促進された。② 抗酸化剤 N-Acetylcysteine (NAC) は、低酸素下での PANC-1 細胞の増殖に影響しなかったが、低酸素下で増加する細胞内 ROS 濃度、間葉系細胞への形態変化、上皮マーカーと間葉マーカーの変換や細胞遊走能・浸潤能を抑制した。③ NAC は、低酸素下で誘導される EMT 誘導転写因子 (SLUG、SNAIL、TWIST) の mRNA の発現を抑制し、SLUG に関しては蛋白の発現も抑制した。④ NAC は、低酸素下での NF- $\kappa$ B の核内移行を抑制し、I $\kappa$ B- $\alpha$  リン酸化阻害剤 (BAY11-7082) は、低酸素下で誘導される SLUG の発現を抑制した。⑤ PANC-1 細胞をヌードマウスの同所に異種移植したマウス実験において、NAC の投与は、PANC-1 原発腫瘍の増殖には影響しなかったが、肝転移を抑制した。以上の結果より、低酸素下で誘導される EMT における ROS と NF- $\kappa$ B の関与が明らかになった。また、抗酸化剤による膵がんの転移抑制の可能性も示唆し、膵がんに対する新たな治療法確立のために意義のある研究であると判断した。