

論文審査の結果の要旨

氏名 阿部 杏奈

本論文は二章から構成され、第一章は胃がん細胞で刺激した線維芽細胞における炎症反応、第二章は胃がん組織における部位特異的線維芽細胞による特異的な炎症ニッチ形成機構の解明について述べられている。

第一章では、胃がん細胞で活性化された線維芽細胞が、がん組織中で誘導される炎症反応に関与する事を示した。特に胃がん細胞から放出された起炎分子の一つである HMGB1 がヒト由来線維芽細胞の TLR2、TLR4 に結合し、下流シグナルである IRAK4 のリン酸化、NF- κ B 核内移行を介して炎症性サイトカインを誘導する分子機構の関与について呈示した。

本研究では線維芽細胞において HMGB1 が TLR の活性化を介して炎症性サイトカインを誘導し、炎症反応に関与する事を見出した。そして si-HMGB1 によって HSC44PE における HMGB1 をノックダウンすると、線維芽細胞では炎症性サイトカインの一つである *IL8* が有意に抑制される結果を得た。それに加えて、rHMGB1 で刺激したマクロファージでは *TNF α* や *IL1B* が主に誘導されるのに対して、rHMGB1 で刺激したヒト由来線維芽細胞では *IL8* が主に誘導された。これは炎症反応において HMGB1 がそれぞれの細胞に異なった働きを及ぼしていると考えられる。特に *IL8* は、これまでにすい臓がんや大腸がんにおける浸潤に重要な役割を果たし、炎症担当細胞である単球や好中球を炎症部位に遊走する因子として報告されている。よって、がん細胞からの直接の刺激ではなく、線維芽細胞によって誘導された *IL8* ががん組織への免疫細胞の遊走に関与している可能性を明らかにした。以上より線維芽細胞は免疫細胞の遊走や活性化に関与し、免疫細胞を炎症部位へと誘導してくる可能性を第一章から提示した。

第二章では、胃がん組織中において胃がん細胞が存在する解剖学的な層ごとで創られる炎症環境を明らかにした。また胃がん組織において、解剖学的な層に存在する部位特異的な線維芽細胞が、胃がん組織中における炎症環境形成に及ぼす影響を明らかにした。

本研究では、胃がん組織の解剖学的な部位に依存して、免疫細胞の動態が異なる事が分かった。粘膜下層ではリンパ球や好中球が、漿膜下層ではマクロファージが免疫細胞の主体を示した。またそれぞれの層を構成する線維芽細胞において生物学的機能解析を行うと、粘膜下層由来線維芽細胞はリンパ球の遊走およびがん細胞の増殖に関与し、漿膜下層由来線維芽細胞は M2 マクロファージの分化に関与する事が明らかとなった。これら線維芽細胞を胃がん細胞株である HSC44PE 培養上清で刺激すると、粘膜下層由来線維芽細胞は *IL1B*, *TNFSF15* などのリンパ球遊走因子が、漿膜下層由来線維芽細胞は *TGFB*, *CSF1* などの M2 マクロファージ分化に関与する遺伝子の発現が認められた。これらの検討から第二章の研究により胃がん組織中では、胃がん細胞が存在する解剖学的部位の違いにより免疫細胞の動態が異なる事が明らかとなった。またそれぞれを構成する線維芽細胞が免疫細胞の遊走、分化、そしてがん細胞の増殖に与える影響が異

なり、特異的なサイトカインの遺伝子発現が認められた。本研究により、胃癌組織においては、胃癌細胞が存在する解剖学的な層の違いにより、それぞれの層において特異的な炎症環境が形成される事が明らかとなった。またその部位特異的な炎症環境の形成にそれぞれの線維芽細胞が関与する可能性が示唆された。

また本研究の考察から炎症環境の違いが、粘膜下層では胃癌細胞の増殖へと、漿膜下層では胃癌細胞の浸潤へと導く可能性が示唆された。つまり、炎症環境の違いによって、胃癌細胞に与える影響が異なる可能性がある。これまで、胃癌細胞の増殖や浸潤は、胃癌細胞における種々の遺伝子変異の蓄積(がん原遺伝子; **c-met** の増幅、がん抑制遺伝子; **p53** の不活性化、転移関連遺伝子; **E-cadherin**, **B-catenin** の変異)の結果として起こると考えられていた。しかし、本研究により胃癌細胞の浸潤や増殖の規定は、胃癌細胞自身の遺伝子異常のみならず、各層で創出された炎症環境の違いによってももたらされる事が示唆された。

本研究では胃癌組織における層の違いが、がん細胞に与える影響については検討を行っておらず、未知の部分が多いと考えられる。胃癌の組織を用いた遺伝子発現解析などに取り組むことによってこの研究はより発展していくと考えられる。

なお、本論文第一章は、桑田健、山内稚佐子、落合淳志、第二章は、永妻晶子、樋口洋一、中村優香、柳原五吉、落合淳志との共同研究であるが、論文提出者が主体となって分析および検証を行ったもので、論文提出者の寄与が十分であると判断する。

したがって、博士(生命科学)の学位授与を出来ると認める。

以上 1875 字