

甲 第 号

谷 里奈 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	西 真弓
論文審査担当者	委員	教授	大林 千穂
	委員(指導教員)	教授	國安 弘基

### 主論文

Role of *Clostridium perfringens* Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/ Polyps with Dysplasia

大腸 Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Dysplasia における YAP 活性化に対する *Clostridium perfringens* のエンテロトキシンの役割

Rina Fujiwara-Tani, Kiyomu Fujii, Shiori Mori, Shingo Kishi, Takamitsu Sasaki, Hitoshi Ohmori, Chie Nakashima, Isao Kawahara, Yukiko Nishiguchi, Takuya Mori, Masayuki Sho, Masuo Kondoh, Yi Luo, Hiroki Kuniyasu

International Journal of Molecular Sciences. 2020 May 28;21(11):3840.

## 論文審査の要旨

Sessile Serrated Adenoma/Polyp with dysplasia (SSA/P-D)は大腸における鋸歯状粘膜病変の前癌状態として重視されているが、その癌化メカニズムは明らかではない。本研究では、SSA/P-D の癌化において腸管細菌叢内の *Clostridium perfringens* がその分泌する enterotoxin による粘膜上皮の tight junction の障害を介して、claudin-4 の細胞質内移行と Hippo-TAZ 抑制性複合体の形成とともに YAP の活性化を誘導し、その結果 EMT と幹細胞性の亢進をもたらすことを示した。

公聴会では、一般的な腺腫と SSA/P との発癌における分子病理学的機序の差異、また本研究の知見を臨床的にどのように応用できるのかなどの質問に対して、腺腫は幹細胞由来の発癌を示すのに対し SSA/P では分化細胞からの発癌が考えられておりその過程に YAP による再幹細胞化が関与する可能性があること、および、クロストリディウム菌を抗生物質やワクチンを開発することにより、腸内細菌叢から除菌し、SSA/P からの大腸発癌を抑制することが期待されることなど、適切な回答がなされた。

本研究は、大腸癌前癌病変に見られる SSA/P からの発癌機序を解明したもので、その過程に腸内細菌叢、タイトジャンクションの障害、YAP の活性化という、これまでに報告のない機序が存在することを明らかにしており、今後の大腸癌発現予防における新たな標的機序を示唆する重要な研究と見なされる。

## 参 考 論 文

1. Role of Nuclear Claudin-4 in Renal Cell Carcinoma.  
Takuya Owari, Takamitsu Sasaki, Kiyomu Fujii, Rina Fujiwara-Tani, Shingo Kishi, Shiori Mori, Takuya Mori, Kei Goto, Isao Kawahara, Yasushi Nakai, Makito Miyake, Yi Luo, Nobumichi Tanaka, Masuo Kondoh M, Kiyohide Fujimoto, Hiroki Kuniyasu. *International Journal of Molecular Sciences* 2020 Nov 6;21(21):8340
2. Diabetes mellitus is associated with liver metastasis of colorectal cancer through production of biglycan-rich cancer stroma.  
Rina Fujiwara-Tani, Takamitsu Sasaki, Kiyomu Fujii, Yi Luo, Takuya Mori, Shingo Kishi, Shiori Mori, Sayako Matsushima-Otsuka, Yukiko Nishiguch, Kei Goto, Isao Kawahara, Masuo Kondoh, Masayuki Sho, Hiroki Kuniyasu. *Oncotarget*. 2020 Aug 4;11(31):2982-2994
3. Clostridium perfringens enterotoxin induces claudin-4 to activate YAP in oral squamous cell carcinomas.  
Chie Nakashima, Kazuhiko Yamamoto, Shingo Kishi, Takamitsu Sasaki, Hitoshi Ohmori, Rina Fujiwara-Tani, Shiori Mori, Isao Kawahara, Yukiko Nishiguchi, Takuya Mori, Masuo Kondoh, Yi Luo, Tadaaki Kirita, Hiroki Kuniyasu. *Oncotarget*. 2020 Jan 28; 11(4):309-321
4. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity in breast cancer.  
Yi Luo, Shingo Kishi, Takamitsu Sasaki, Hitoshi Ohmori, Rina Fujiwara-Tani,

Shiori Mori, Kei Goto, Yukiko Nishiguchi, Takuya Mori, Isao Kawahara, Masuo Kondoh, Hiroki Kuniyasu. *Cancer Science* 2020 May;111(5):1840-1850

5. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas.  
Takamitsu Sasaki, Rina Fujiwara-Tani, Shingo Kishi, Shiori Mori, Yi Luo, Hitoshi Ohmori, Isao Kawahara, Kei Goto, Yukiko Nishiguchi, Takuya Mori, Masayuki Sho, Masuo Kondo, Hiroki Kuniyasu. *Cancer Medicine* 2019 Nov;8(15):6700-6708
  
6. Anti-claudin-4 extracellular domain antibody enhances the antitumoral effects of chemotherapeutic and antibody drugs in colorectal cancer.  
Rina Fujiwara-Tani, Takamitsu Sasaki, Yi Luo, Kei Goto, Isao Kawahara, Yukiko Nishiguchi, Shingo Kishi, Shiori Mori, Hitoshi Ohmori, Masuo Kondoh, Hiroki Kuniyasu. *Oncotarget*. 2018 Dec 21;9(100):37367-37378

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに分子腫瘍病理学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和4年3月8日

学位審査委員長

分子生体構造科学

教授 西 真弓

学位審査委員

病理診断学

教授 大林 千穂

学位審査委員(指導教員)

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基