

| | |
|---------|--|
| 氏名 | 升田 智也 |
| 授与した学位 | 博士 |
| 専攻分野の名称 | 医学 |
| 学位授与番号 | 博 甲第 6545 号 |
| 学位授与の日付 | 2022 年 3 月 25 日 |
| 学位授与の要件 | 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当) |

| | |
|--------|---|
| 学位論文題目 | Overexpression of Adenovirus E1A Reverses Transforming Growth Factor- β -induced Epithelial-mesenchymal Transition in Human Esophageal Cancer Cells (アデノウイルス E1A の発現増強はヒト食道がん細胞における TGF- β 誘導性上皮間葉転換を抑制する) |
|--------|---|

| | | | |
|--------|---------|---------|-----------|
| 論文審査委員 | 教授 岡田裕之 | 教授 本田知之 | 准教授 大内田 守 |
|--------|---------|---------|-----------|

学位論文内容の要旨

上皮間葉転換 (EMT) は食道癌を含むさまざまな癌において浸潤や転移を促進する過程として知られているが、EMT を阻害する治療は確立していない。本研究では、EMT 表現型を持つヒト食道癌細胞株 (TE4、TE6) におけるテロメラゼ特異的複製能力のある腫瘍溶解性アデノウイルス OBP-301 の治療効果について検証した。TE4 および TE6 細胞に TGF- β を投与すると、間葉系細胞に特徴的な紡錘形の形態に変化し、間葉系マーカーと EMT 転写因子の発現が上昇し、遊走能が増強したことから、EMT が誘導されることが分かった。EMT を誘導した TE4 および TE6 細胞に OBP-301 を感染させると、ウイルスタンパク質 E1A が蓄積することにより EMT を抑制することが分かった。EMT を誘導した癌細胞は化学療法には抵抗性を示したのに対し、OBP-301 にはオートファジー誘発を介してむしろ高い感受性を示した。また、*in vivo* の実験で OBP-301 は、腫瘍の成長とリンパ節転移を抑制した。これらの結果より、OBP-301 は E1A の蓄積を介してヒト食道癌細胞の EMT を阻害し、EMT を介した食道癌の進行を阻害する可能性があると考えられた。

論文審査結果の要旨

上皮間葉転換 (EMT) の表現型を持つヒト食道癌細胞株 (TE4、TE6) に対するテロメラゼ特異的複製能力のある腫瘍溶解性アデノウイルス (OBP-301) の治療効果について *in vitro* および *in vivo* での研究である。

食道癌細胞株の形態変化、間葉マーカー、EMT 転写因子発現上昇、遊走能増強が示され、TGF- β を介した EMT 誘導を証明したのち、それらの変化が OBP-301 投与により抑制されることを示した。その作用はオートファジー関連マーカーである LC3-II の増強からオートファジーが関与していることが示された。さらにヌードマウスを用いた実験でも OBP301 の腫瘍抑制効果が示された。

OBP301 投与が EMT を阻害し、食道癌進行を抑制する可能性を示唆した非常に意義ある研究である。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。