

野元 大地 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Fusobacterium nucleatum promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via the NOD1/RIPK2/NF- κ B pathway

(フソバクテリウム スクレアタムはNOD1/RIPK2/NF- κ B 経路を介して食道扁平上皮癌の進展に寄与する)

Fusobacterium nucleatum (*F. nucleatum*) は、口腔内・腸管内に存在し、大腸癌を中心として消化器癌の発生・進展にも影響を及ぼすことが報告されている。近年、*F. nucleatum* が食道扁平上皮癌の予後に影響することが報告されているが、そのメカニズムについては解明されていない。

本研究では、食道癌細胞株を *F. nucleatum* と共培養し、得られた mRNA から DNA microarray を施行した結果、上位にランクした NF- κ B signaling pathway と NOD-like signaling pathway に着目して解析を進めた。*In vitro* で *F. nucleatum* と共培養した食道癌細胞株を電子顕微鏡で観察すると *F. nucleatum* は癌細胞に侵入、細胞質に存在し、癌細胞の増殖能、浸潤能、遊走能が亢進した。また、*F. nucleatum* と共培養した食道癌細胞株において NOD1、リン酸化 RIPK2、リン酸化 NF- κ B の発現が上昇した。NOD1 もしくは NF- κ B をノックダウンした食道癌細胞株と *F. nucleatum* を共培養すると、癌細胞株の増殖能亢進は認められなかった。Xenograft mouse model においても、*F. nucleatum* を投与した腫瘍において NF- κ B 活性化と増殖能亢進を確認した。

審査の過程においては、①食道がんの発がん機序について、② *F. nucleatum* の実験で使用した MOI の設定根拠、③細胞内に侵入するメカニズム、④ NOD 活性化するメカニズム、⑤ NOD 受容体の発現制御機構はどのくらいわかっているのか、⑥がん微小環境及び ICI 治療効果への影響、⑦マウスの実験について：NOD 本来のリガンド、本来の機能、NOD を抑えたときの side effect、⑧ *F. nucleatum* 除菌による治療戦略について、⑨ *F. nucleatum* 陽性と陰性で治療方針が変わるか、⑩食道がんリスク因子である喫煙、アセトアルデヒド、TP53 変異などに加えて、*F. nucleatum* 感染は病態にどのように影響するか、⑪ *F. nucleatum* 感染による Indirect な影響、⑫ *F. nucleatum* 感染における食道がんと頭頸部がんの合併、⑬ *F. nucleatum* 感染と好中球関連因子の関与、⑭食道がんバイオマーカーに関連する最新の知見、⑮ *F. nucleatum* 感染と食道がん再発、転移への影響について、など様々な質疑がなされたが、申請者からは概ね適切な回答と考察がなされた。

本研究は、*F. nucleatum* が食道癌細胞株において NOD1/RIPK2/NF- κ B 経路を活性化し、食道癌細胞株の増殖能を亢進させることを証明しており、予後に影響を与える一因と考えられた。食道扁平上皮癌の病態進展メカニズムや予後を把握する上で、重要な知見を報告した論文であり、申請者は博士(医学)の学位授与に値すると評価した。

審査委員長 消化器内科学担当教授

(署名)

田中靖人