

## 審査の結果の要旨

氏名 菊地良直

本研究は、近年各種腫瘍組織中での過剰発現が注目されているペリオスチンに関して、癌微小環境における詳細な発現パターンと機能を明らかにするために、各種臓器の手術材料を用いた発現解析や、ペリオスチン遺伝子欠損マウス、大腸癌細胞株、胃癌細胞株、線維芽細胞などを用いた各種実験を行い、下記の結果を得ている。

1. 乳癌、肺癌、腎癌、肝癌、頭頸部扁平上皮癌、胃癌、大腸癌の外科手術材料を対象に、免疫組織化学的手法を用いた網羅的発現解析を行い、浸潤癌の線維性間質や、腎癌や肝細胞癌などにみられる線維性被膜にペリオスチンが発現していることが示された。また、ペリオスチン mRNA の検出を目的とした *in situ hybridization* による検討を行い、免疫組織化学的に認められるペリオスチンタンパクの局在と、ペリオスチン mRNA の局在が一致することから、腫瘍間質の線維芽細胞がペリオスチンを産生していることが示された。
2. 大腸粘膜におけるペリオスチンの免疫組織化学的な発現解析の結果、正常大腸粘膜では、pericryptal fibroblast といわれる筋線維芽細胞がペリオスチンを分泌していることが示された。また、ペリオスチン欠損型マウスと野生型マウスの大腸粘膜の解析により、pericryptal fibroblast 由来のペリオスチンが、陰窩上皮の増殖活性に作用することが示された。
3. 大腸では、炎症性変化あるいは adenoma-carcinoma sequence や早期癌から浸潤癌に至る過程において、ペリオスチンの発現パターンが推移を示し、特に腫瘍化に伴う pericryptal fibroblast の減少に先行して、陰窩周囲のペリオスチンの発現が消失すること、癌の浸潤に伴って腫瘍間質にペリオスチンが発現しはじめることを見出した。また浸潤癌間質では、cancer-associated fibroblast といわれる腫瘍間質の筋線維芽細胞がペリオスチンを産生していることを示した。
4. 線維芽細胞株 (NIH3T3) にペリオスチンをトランスフェクションすることにより、これまで cancer-associated fibroblast の特徴といわれていた収縮能および遊走能が亢進することから、ペリオスチンの発現が cancer-associated fibroblast の機能の一翼を担っている可能性を示唆した。
5. 大腸癌細胞株 (HCT116) と線維芽細胞の共培養実験を行い、I 型コラーゲンを

6. 胃癌手術材料における免疫組織化学的検討によって、豊富な線維性間質が誘導されるスキルス胃癌で、ペリオスチンの発現が高度に認められることを示し、さらにスキルス胃癌細胞株（OCUM-2 MLN）胃壁同所移植モデルにおいても、移植腫瘍間質にペリオスチンが誘導されていることが示された。
7. ペリオスチン欠損型マウスに、スキルス胃癌細胞株を移植する目的で、ペリオスチン欠損型マウスと Rag2 欠損型免疫不全マウスとの交配を行い、作製されたダブルノックアウトマウスに胃壁同所移植を行った結果、ペリオスチン欠損型マウスでは移植腫瘍が有意に小さく、癌細胞の増殖活性も低下していることが示された。

以上、本論文は癌微小環境において、間質線維芽細胞由来のペリオスチンが癌間質相互作用を担い、癌のプログレッションに関与することを明らかにした。本研究は、癌微小環境における間質因子の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。