

審査の結果の要旨

氏名 白木・ ・哉

本研究は初期発生や創傷治癒、癌細胞の浸潤・転移などの過程において重要な役割を演じていると考えられる上皮-間葉移行 (EMT) の分子機構を明らかにすることを目的とし、前半部では TGF- β 誘導性 EMT での上皮系マーカー E-cadherin 転写制御機構、後半部では EMT 獲得における TGF- β と FGF2 のシグナルクロストークの解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 乳腺上皮 NMuMG 細胞を TGF- β で刺激して EMT を誘導し、E-cadherin の発現抑制と逆相関する転写因子を探索し、SIP1 と δ EF1 を見出した。同じ δ EF1 ファミリーに属する SIP1 と δ EF1 は共に E-cadherin プロモーター上の E-box2/1 の領域に結合し、その転写を抑制した。
2. SIP1 と δ EF1 を同時のノックダウンすることで TGF- β による E-cadherin の転写抑制が阻害された。しかし、N-cadherin や fibronectin など間葉系マーカーの発現誘導には影響が認められず、各種 EMT マーカー遺伝子の制御に関わる転写因子が同一ではないことが示唆された。
3. δ EF1 ファミリーの転写因子は TGF- β /Smad の直接的な標的遺伝子ではないため、その上流因子を探索して Ets1 を見出した。
4. TGF- β で EMT を獲得した NMuMG 細胞では FGFR1IIIc の発現が上昇し、FGFR2IIIb が減少することが明らかとなった。そこで、FGFR1IIIc のリガンドである FGF2 を TGF- β と同時に添加して細胞培養を行ったところ、TGF- β の単独刺激時よりもさらに劇的な線維芽細胞様の形態変化を示し、細胞運動能や細胞外マトリックス分解能の亢進が認められた。
5. 数日間の長期的な TGF- β 刺激を行うと α SMA 陽性の筋線維芽細胞様細胞が出現した。この TGF- β による α SMA の発現誘導は δ EF1 転写因子を介することをノックダウンによって示した。また、FGF2/FGFR1IIIc/MAPK の経路によって TGF- β による α SMA 発現誘導は阻害された。

以上、本論文は TGF- β 誘導性 EMT において δ EF1 ファミリーの転写因子が特定の EMT マーカーのみを制御する因子であることを明らかにした。また、TGF- β によって EMT を獲得した細胞では FGFR1 シグナルへの感受性が上昇し、FGF からのシグナルが加わることで線維芽細胞様の形態変化や機能の活性化が促進することを新規に明らかにした。本研究成果は癌診断への応用や創傷治癒や線維化の分子レベルでの理解や組織工学にも繋がることも期待でき、学位の授与に値するものと考えられる。