

審査の結果の要旨

氏名 本郷 久美子

本研究は、低酸素環境によって誘導される EMT が、大腸癌細胞の浸潤能、及び転移能に寄与するメカニズムを明らかにする事を目的としたものであり、下記の結果を得ている。

- 1、 ヒト大腸癌細胞株 (LOVO) を低酸素下に培養したところ、細胞間接着が喪失し、樹状突起を有する紡錘状形態を示した。また、ビメンチン発現増加、E-カドヘリン発現低化といった EMT に特徴的なマーカーの変化を認めた。このような形態上の変化、マーカーの変化より低酸素下での培養により EMT が誘導されていることが確認された。
- 2、 低酸素下でのインテグリンの発現を調べたところ、 $\alpha 2\beta 1$ および $\alpha 5\beta 1$ インテグリンの有意な発現増加が確認されたのに対し、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 6$ インテグリンの発現については有意な差を認めなかった。
- 3、 低酸素培養下の癌細胞における細胞外基質への接着能、浸潤能を検討したところ、インテグリンの発現と合致し、コラーゲン、およびフィブロネクチンへの接着、そしてこれらの細胞外基質上での浸潤は有意に亢進していた。しかし、 $\alpha 6$ インテグリンのリガンドであるラミニンへの接着、ラミニン上での浸潤能は、低酸素下で有意に抑制されていた。この結果より、ラミニンへの接着に関しては別の受容体の関与が示唆された。
- 4、 非インテグリンレセプターである、67kDa ラミニンレセプターの発現について調べたところ、低酸素下において時間依存的に発現の低下を認めた。このことより、低酸素下培養の癌細胞におけるラミニン上での機能低下は 67kDa ラミニンレセプターに由来することが考えられた。
- 5、 また、低酸素下では、ケモカイン受容体 CXCR4 の発現増加を認め、SDF-1 α に対する走化能の著明な亢進を認めた。

以上、本論文は癌細胞が EMT をおこし、様々な細胞外マトリックスとの相互作用を介して浸潤・移動し、さらには SDF-1 α /CXCR4 axis の作用によって遠隔臓器へ誘導されるという転移形成の一連の仮説の中で、原発巣における低酸素環境が重要な役割を果たしていることを明らかにした。本研究は、大腸癌の転移機序を詳細に解明すること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。