

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 寄 木 香 織

主論文 1 編

Estrogen-related receptor alpha induces epithelial-mesenchymal transition through cancer-stromal interactions in endometrial cancer.

Scientific Reports 9, 2019 doi: 10.1038/s41598-019-43261-z

審査結果の要旨

癌の浸潤・転移機構には上皮間葉転換 (EMT) が重要な役割を果たす。EMT の誘導には癌自身が産生する因子以外に、間質から分泌される液性因子などのシグナルによる協調作用 (癌-間質相互作用) が必要と考えられている。申請者らは、エストロゲン受容体と構造が類似しているが、リガンドを有さないオーファン核内受容体であるエストロゲン関連受容体 α (ERR α) に着目し、これまでに ERR α の発現が子宮体癌患者の予後不良と相関し、腫瘍促進的に作用することを明らかにしてきた。しかしながら、ERR α が子宮体癌の浸潤・転移に関わる作用機序は依然不明である。本研究では、ERR α が癌-間質相互作用を介して癌細胞の浸潤・転移を促進する分子メカニズムを解明することを目的とした。

子宮体癌細胞における ERR α が癌-間質相互作用を介して間質細胞に及ぼす影響について検討するため、子宮体癌細胞株である Ishikawa 細胞および HEC-1A 細胞と子宮内膜間質細胞株である T-HESCs を共培養した。子宮体癌細胞株に対して ERR α プラスミドと ERR α の co-activator である PGC-1 α プラスミドを一過性導入し ERR α を過剰発現させ、共培養した T-HESCs への影響について定量 PCR を用いて評価した。ERR α を過剰発現させた癌細胞と共培養した T-HESCs において、EMT 誘導因子である TGF- β の発現が有意に上昇した ($p < 0.01$)。一方、Ishikawa 細胞および HEC-1A 細胞に siRNA を導入し ERR α の発現を抑制すると、T-HESCs における TGF- β の発現は有意に低下した ($p < 0.01$)。次に、癌細胞における EMT 誘導効果について検討した。ERR α を過剰発現させた条件下では、間葉系細胞マーカーである vimentin や EMT 誘導転写因子である Snail や ZEB1 の発現が有意に上昇した ($p < 0.01$)。一方、ERR α 抑制下では、これらの EMT 関連因子の発現は有意に低下した ($p < 0.01$)。そこで、癌細胞における ERR α と TGF- β 誘導性の EMT との関連について検証するため、単培養で癌細胞に TGF- β を添加し EMT 関連因子の発現を定量 PCR と western blotting を用いて調べた。ERR α を過剰発現させた癌細胞に TGF- β を添加すると vimentin, Snail, ZEB1 の発現が上昇し、上皮細胞マーカーである E-cadherin の発現が低下した。一方、ERR α 抑制下で TGF- β を添加すると vimentin, Snail, ZEB1 の発現が低下し、E-cadherin の発現は変化しなかった。最後に、癌細胞における ERR α が TGF- β 誘導性の遊走能・浸潤能に及ぼす影響について検討した。TGF- β の添加は癌細胞の遊走能・浸潤能を促進したが、ERR α 抑制下では TGF- β 誘導性の遊走能・浸潤能は有意に低下した (Ishikawa, $p < 0.01$; HEC-1A, $p < 0.05$)。以上の結果から、(1) 子宮体癌細胞の ERR α は癌-間質相互作用を介して、間質細胞の TGF- β の発現を誘導すること、(2) ERR α は癌-間質相互作用を介して EMT 関連因子の発現を誘導すること、(3) ERR α は TGF- β 誘導性の EMT を増強させ、癌細胞の遊走能と浸潤能を促進することが示唆された。以上が本論文の要旨であるが、ERR α が子宮体癌における EMT を阻害するための新たな治療標的となり得ることを示した点で、医学上価値ある研究と認める。

令和 元年 6 月 20 日

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 浮 村 理 ㊞

審査委員 教授 八 木 田 和 弘 ㊞