

氏名	西谷正史
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5426 号
学位授与の日付	平成 28 年 12 月 27 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Iron depletion-induced downregulation of N-cadherin expression inhibits invasive malignant phenotypes in human esophageal cancer (除鉄により誘起されるN-cadherin発現の抑制は、ヒト食道癌における浸潤性悪性表現型を抑制する)
--------	---

論文審査委員	教授 大橋 俊孝 教授 竹居 孝二 准教授 高木 章乃夫
--------	------------------------------

### 学位論文内容の要旨

食道癌は早期にリンパ節転移を起こし予後不良な疾患である。癌細胞の上皮間葉移行 (EMT) は転移能や浸潤能を獲得するのに大きく関係している。しかし、癌細胞の EMT を食い止める治療法は確立されていない。鉄は正常、癌細胞問わず必須の成分である。除鉄で腫瘍増殖を抑制されることが知られている。近年 TGF 刺激にて惹起された EMT が鉄キレート剤にて制御された報告があり、鉄が EMT においても重要な役割を果たしていることが予想される。

本研究では鉄を減少させることで腫瘍増殖と同様に、EMT Phenotype も抑えることができるのではないかと仮定して検討を行った。ヒト食道癌細胞株 OE19 に対し鉄キレート剤である Deferasirox を用いて除鉄の状況を再現した。またマウスには鉄を除いた食餌を与えた。食道癌の皮下腫瘍モデルでは鉄が減少すると腫瘍の増殖も抑制された。癌細胞の遊走能・浸潤能は除鉄によって制限されていて、EMT に関連する N-cadherin 発現も抑制された。反対に N-cadherin 発現を抑制すると遊走能・浸潤能は低下した。

これらの結果から除鉄は既知の癌細胞の増殖抑制効果だけでなく N-cadherin 発現を抑制することで、転移や浸潤を減少させ抗腫瘍効果を示す効果が期待できると考えられる。

### 論文審査結果の要旨

食道癌は早期にリンパ節転移を起こし予後不良な疾患である。癌細胞の上皮間葉移行(EMT)は転移能や浸潤能を獲得するのに大きく関係している。しかし、癌細胞の EMT を食い止める治療法は確立されていない。

本研究では、除鉄が腫瘍増殖の抑制のみならず EMT に関連した分子の制御を行うことで浸潤転移を抑えると仮説をたて in vitro および in vivo での検討を行った。除鉄により、癌細胞の遊走能・浸潤能が制限され、EMT に関連する N-cadherin 発現も抑制された。以上から、除鉄により転移や浸潤を減少させ抗腫瘍効果を示すことが将来期待できると考えられる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。