

## 論文審査の要旨

報告番号	総研第 505 号	学位申請者	中村 康大
審査委員	主査	中村 典史	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	後藤 哲哉	副査 小松澤 均
	副査	佐藤 友昭	副査 犬童 寛子

**T-box Transcription Factor *BRACHYURY* and *SOX2* Increase Self-Renewal and Invasive Phenotype in Adenoid Cystic Carcinoma: Implication for a New Therapeutic Principle**

(T-box 転写因子 *BRACHYURY* と転写因子 *SOX2* は腺様嚢胞癌の自己複製能と浸潤能を亢進する—新規治療法創出の可能性—)

癌の浸潤転移には上皮間葉移行 (EMT) や癌幹細胞形質が大きく関与していることが報告されている。癌幹細胞では抗癌剤耐性や放射線感受性の低下を認めることから治療標的として注目されているが、その制御機構については明らかにされていない。学位申請者は、臨床的に局所浸潤と遠隔転移を特徴とする腺様嚢胞癌を研究対象として、培養ヒト腺様嚢胞癌細胞株 ACCS および *in vivo* selection 法によって樹立された高造腫瘍性・高転移能性の癌幹細胞様細胞株 ACCSM を用いて、EMT 形質と癌幹細胞形質の制御因子について *BRACHYURY* と *SOX2* の 2 つの転写因子に注目し、解析を行った。2 つの遺伝子の導入またはノックダウンにより、EMT 形質 (EMT 関連遺伝子の発現)、癌幹細胞形質 (幹細胞関連遺伝子の発現、自己複製能)、遊走能、浸潤能、マウス転移モデルにおける造腫瘍性・転移能に対する影響について検討した。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 親株 ACCS への *BRACHYURY* 導入により、EMT 関連遺伝子の発現と幹細胞関連遺伝子の発現が軽度亢進した。癌幹細胞様細胞株 ACCSM に対する *BRACHYURY* のノックダウンによりこれらの形質は著明に抑制された。
- 2) *BRACHYURY*、*SOX2* の同時強制発現により、EMT 形質、癌幹細胞形質が ACCSM と同等のレベルまで誘導された。特に *FIBRONECTIN* や *TGF $\beta$*  の発現亢進は相乗的であった。
- 3) 遊走能を Wound healing assay にて評価すると、*BRACHYURY* ノックダウンにより ACCSM 細胞の遊走能は抑制されたが、*SOX2* ノックダウンでは抑制されなかった。
- 4) 浸潤能を仮想原発巣離脱モデルにて評価すると、*BRACHYURY*、*SOX2* ノックダウンともに ACCSM 細胞の浸潤能を抑制した。
- 5) 造腫瘍性・転移能をマウス *in vivo* 転移モデルにて評価すると、*BRACHYURY* ノックダウンにより、著明に抑制された。一方 *SOX2* ノックダウンでは抑制は軽度であった。

本研究より、*BRACHYURY* および *SOX2* が EMT 形質、癌幹細胞形質を通して癌細胞の浸潤転移の制御因子として働いており、特に *BRACHYURY* は重要な存在であることが示された。またこのような浸潤転移に関与する遺伝子は分子標的治療のターゲットとして有望であり、将来の癌治療に応用できる可能性があり、学術的意義が大きい。

以上より、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。