

甲 第 号

久保貴裕 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安弘基
論文審査担当者	委員	教授	庄 雅之
	委員(指導教員)	教授	吉治仁志

主論文

Role of Epiregulin on Lipopolysaccharide-Induced Hepatocarcinogenesis as a Mediator via EGFR Signaling in the Cancer Microenvironment

がん微小環境における EGFR シグナルを介したメディエーターとしての肝発がんに対するエピレグリンの役割

Takahiro Kubo, Norihisa Nishimura, Kosuke Kaji, Fumimasa Tomooka, Akihiko Shibamoto, Satoshi Iwai, Junya Suzuki, Hideto Kawaratani, Tadashi Namisaki, Takemi Akahane, Hitoshi Yoshiji

International Journal of Molecular Sciences. 2024 Apr 17;25(8):4405.

## 論文審査の要旨

腸内グラム桿菌細胞壁成分であるリポ多糖体 (LPS)は、肝硬変の進展に関連することが知られている。しかし、肝細胞癌の悪性度との関連やその機序は明らかではない。本研究では、ヒト肝細胞癌細胞株を用いて、*in vitro*, *in vivo* の系により、LPS の悪性度への関連を検討した。その結果、培養系では LPS は活性化肝星細胞からの epiregulin (EREG)の分泌促進、肝細胞癌に発現する EGFR の活性化、癌細胞の増殖・遊走・浸潤の促進、および、IL-8 発現亢進をもたらした。さらに、マウス皮下腫瘍モデルでは、LPS は腫瘍増大と血管新生を促進した。

公聴会では、血中 LPS が肝硬変・肝癌で増加する原因や、本研究で明らかになった LPS-EREG-EGFR 系を臨床的に標的化する際の症例の抽出方法についてなどの質問がなされた。これに対して、肝硬変では炎症性サイトカインレベルが増加し、腸管粘膜におけるタイトジャンクションタンパクの発現が低下し腸管バリアが障害されることで、腸管内 LPS の門脈血中への移行が促進されること、および、LPS-EREG-EGFR 系により IL-8 の血中濃度が上昇することを利用することなど、適切な回答が得られた。

本研究は、腸管 LPS が肝星細胞から EREG の分泌を介して肝細胞癌の EGFR を活性化し、その悪性度を促進することを明らかにした。この結果は、症例特異性が高い可能性はあるものの、肝細胞癌治療の新規な標的の可能性を示すもので、今後の治療への応用が期待される。

## 参 考 論 文

1. Sulforaphane Potentiates Gemcitabine-Mediated Anti-Cancer Effects against Intrahepatic Cholangiocarcinoma by Inhibiting HDAC Activity.

Tomooka F, Kaji K, Nishimura N, Kubo T, Iwai S, Shibamoto A, Suzuki J, Kitagawa K, Namisaki T, Akahane T, Mitoro A, Yoshiji H. *Cells*. 2023 Feb 22;12(5):687.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに消化器病態・代謝機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和6年9月10日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

学位審査委員

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

学位審査委員(指導教員)

消化器病態・代謝機能制御医学

教授 吉治仁志