

Title	Suppression of autophagy promotes fibroblast activation in p53-deficient colorectal cancer cells
Author(s)	井上, 貴功
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/87718">https://hdl.handle.net/11094/87718</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

論文内容の要旨  
Synopsis of Thesis

氏名 Name	井上 貴功
論文題名 Title	Suppression of autophagy promotes fibroblast activation in p53-deficient colorectal cancer cells (p53機能欠損大腸癌細胞はオートファジーの抑制を介して線維芽細胞を活性化する)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
<p>近年、癌微小環境における癌細胞のオートファジーの意義に関する報告が散見され、治療標的となりうる可能性が注目されている。また、大腸癌においてp53機能欠損癌細胞が線維芽細胞の活性化や腫瘍増殖能の亢進を起こすことが報告されているが、癌微小環境内の線維芽細胞におけるオートファジーの役割はいまだ不明である。一方で、癌細胞-線維芽細胞間の相互作用においてエクソソームの重要性が明らかとなっている。本研究では、癌細胞由来エクソソームに注目し、p53機能欠損癌細胞による線維芽細胞のオートファジー抑制を介した活性化機構を明らかにすることを目的に検討を行った。</p>	
〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕	
<p>shRNAを用いてp53機能欠損型大腸癌細胞株 (HCT116<sup>sh p53</sup>) を作成し、癌細胞と共培養時の大腸線維芽細胞の活性化およびオートファジーについてp53野生型大腸癌細胞株 (HCT116<sup>sh control</sup>) と比較検討した。HCT116<sup>sh p53</sup>と共培養した線維芽細胞では、HCT116<sup>sh control</sup>との共培養時や単独培養した線維芽細胞と比較して、癌関連線維芽細胞に特徴的な線維芽細胞活性化マーカー遺伝子発現の増加、およびオートファジーの抑制を認めた。オートファジー必須遺伝子ATG7をsiRNAを用いて抑制することで線維芽細胞のオートファジーは抑制され、線維芽細胞活性化マーカー遺伝子発現および癌細胞増殖能の亢進を認めた。次にHCT116<sup>sh control</sup>、HCT116<sup>sh p53</sup>それぞれから超遠心法にてエクソソームを回収し、それぞれのエクソソームを添加して線維芽細胞のオートファジーを評価したところ、HCT116<sup>sh p53</sup>由来エクソソームを添加した線維芽細胞ではHCT116<sup>sh control</sup>由来エクソソーム添加時や単独培養時の線維芽細胞と比較してオートファジーが抑制されていた。p53機能欠損癌細胞との共培養時およびエクソソーム添加時における線維芽細胞のオートファジー抑制に関連する因子を検索したところ、HCT116<sup>sh p53</sup>との共培養およびHCT116<sup>sh p53</sup>由来エクソソームが添加された線維芽細胞ではオートファジー関連蛋白であるATG2Bの抑制を認めた。線維芽細胞のATG2Bを抑制することで線維芽細胞のオートファジー抑制、活性化マーカーおよび癌細胞増殖能の亢進を認めた。HCT116<sup>sh p53</sup>由来エクソソーム内のmicroRNAに着目し、ATG2Bを抑制するmicroRNAを検索したところmiR-4534を検出した。miR-4534を強制発現した線維芽細胞ではATG2B発現抑制とともに、オートファジーは抑制され線維芽細胞活性化マーカー遺伝子発現の亢進を認めた。</p>	
〔総括(Conclusion)〕	
p53機能欠損大腸癌細胞は、エクソソームを介するオートファジーの抑制により線維芽細胞を活性化させる。	

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

井上貴功			
		(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	大阪大学教授	竹内 伸一
	副 査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副 査	大阪大学教授	吉森 保
論文審査の結果の要旨			
<p>癌組織では癌細胞は線維芽細胞や免疫細胞などと共に癌微小環境を構成している。</p> <p>オートファジーは細胞内のタンパク質を分解する仕組みの一つであるが、様々な疾患との関連が報告されている。</p> <p>近年、癌微小環境における癌細胞のオートファジーの意義に関する報告も散見され、治療標的となりうる可能性が注目されている。</p> <p>また、大腸癌においてがん抑制遺伝子であるp53の機能欠損が線維芽細胞の活性化や腫瘍増殖能の亢進を起こすことが報告されているが、癌微小環境内の線維芽細胞におけるオートファジーの役割はいまだ不明である。</p> <p>一方で、癌細胞-線維芽細胞間の相互作用において細胞外分泌小胞であるエクソソームの重要性が明らかとなっている。</p> <p>本研究では、癌細胞由来エクソソームに注目し、p53機能欠損癌細胞がエクソソームによるオートファジー抑制により、線維芽細胞を活性化することを明らかにした。</p> <p>本研究の論文は雑誌「Scientific Reports」に採択され、学位に値するものとする。</p>			