The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The apelin-apelin receptor signaling pathway in fibroblasts is involved in tumor growth via p53 expression of cancer cells
Author(s)	齊木, 浩二
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96290
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

[Format-P02]

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	齊木　浩二
論文題名 Title	The apelin-apelin receptor signaling pathway in fibroblasts is involved in tumor growth via p53 expression of cancer cells （線維芽細胞におけるアペリン–アペリン受容体シグナル伝達経路は癌細胞p53発現を介して腫瘍増殖に関与する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

線維芽細胞は腫瘍進展に重要な役割を果たしているが、詳細な制御機構は不明である。非腫瘍性線維症においてアペリン–アペリン受容体（APJ）経路は線維芽細胞の筋線維芽細胞への転化抑制に関与する。一方で、癌細胞のp53機能欠損は間質反応の促進を介して腫瘍増大に関与する。今回、大腸癌細胞のp53機能に注目し、癌微小環境における線維芽細胞のアペリン–APJ経路の意義について検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

大腸癌細胞株（p53野生型HCT116）、shRNAによるp53抑制HCT116、大腸線維芽細胞株（CCD-18Co）、大腸癌切除検体、免疫不全マウス皮下移植モデルを用いた。p53抑制HCT116と分離共培養したCCD-18CoのAPJ発現は抑制された。siRNAによるAPJ抑制CCD-18Coは、リン酸化Smad2/3の発現亢進を介して、増殖能や遊走能の亢進を含む癌関連線維芽細胞様の性質を示した。CCD-18CoとHCT116を共接種した皮下移植モデルでは、CCD-18CoのAPJ発現抑制により腫瘍増大は有意に亢進した。一方、アペリン添加によりCCD-18Coのリン酸化Smad2/3発現は抑制された。p53抑制HCT116由来エクソソームに内包されるmiR-5703はCCD-18CoのAPJ発現を抑制し、miR-5703の阻害は大腸癌細胞によるCCD-18CoのAPJ抑制を減弱させた。また、大腸癌切除検体において、p53とAPJ発現の相関性を認めた。

〔総　括(Conclusion)〕

大腸癌細胞による線維芽細胞APJ抑制が腫瘍増大に関与することが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　齊木　浩二

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	竹原 徹郎
	副　査	大阪大学教授	塚本 徹哉
	副　査	大阪大学教授	森井 英一

論文審査の結果の要旨

線維芽細胞は腫瘍進展に重要な役割を果たしているが、詳細な制御機構は不明である。非腫瘍性線維症においてアペリン-アペリン受容体（APJ）経路は線維芽細胞の筋線維芽細胞への転化抑制に関与する。一方で、癌細胞のp53機能欠損は間質反応の促進を介して腫瘍増大に関与する。本論文では、大腸癌細胞のp53機能に注目し、癌微小環境における線維芽細胞のアペリン-APJ経路の意義について検討している。

大腸癌細胞株、大腸線維芽細胞株、大腸癌切除検体、免疫不全マウス皮下移植モデルを用いた。p53抑制癌細胞と分離共培養した線維芽細胞のAPJ発現は抑制された。siRNAによるAPJ抑制線維芽細胞は、リン酸化Smad2/3の発現亢進を介して、増殖能や遊走能の亢進を含む癌関連線維芽細胞様の性質を示した。線維芽細胞と癌細胞を共接種した皮下移植モデルでは、線維芽細胞のAPJ発現抑制により腫瘍増大は有意に亢進した。一方、アペリン添加により線維芽細胞のリン酸化Smad2/3発現は抑制された。p53抑制癌細胞由来エクソソームに内包されるmiR-5703は線維芽細胞のAPJ発現を抑制し、miR-5703の阻害は癌細胞による線維芽細胞のAPJ抑制を減弱させた。大腸癌切除検体において、p53とAPJ発現の相関性を認めた。以上より、大腸癌細胞による線維芽細胞APJ抑制が腫瘍増大に関与することが示唆された。

本論文は、学位論文に値すると考える。