

論文内容の要旨

論文提出者	(氏名) 府川 晃久
論文題目	Reactive oxygen species stimulates epithelial mesenchymal transition in normal human epidermal keratinocytes via TGF- β secretion
<p>活性酸素種 (Reactive Oxygen Species:ROS) は、喫煙・紫外線などの外的要因や細胞の代謝などの内的要因により体内で産生される。ROS の酸化作用は体内の分解・変換酵素の還元作用により迅速に消去されるが、ROS の酸化作用が生体の還元作用を上回った場合酸化ストレスとなり DNA、脂質、酵素、タンパク質などの生体成分を酸化した結果、細胞の形質変化を引き起こし、癌や老化を誘発する。一方、上皮間葉移行 (EMT) は上皮細胞が間葉系細胞のように未分化の形質を獲得する現象で、癌の浸潤や転移の形質獲得機構の一つである。しかしながら、酸化ストレスによる正常細胞から癌化に至るための EMT 誘導機序については明確ではない。今回、酸化ストレスによる EMT 誘導とその機序を明らかにするため、ヒト正常上皮角化細胞 (NHEK) の ROS 刺激による EMT 誘導について検討した。</p> <p>NHEK における ROS 刺激は MAP kinase の発現・リン酸化を促進させ、EMT 関連タンパク質の発現促進を介して EMT へ誘導させることが明らかになった。また、ROS 刺激は NHEK 自身に TGF-β 1 の産生・分泌を促進させること、TGF-β シグナル経路の阻害により ROS 刺激による EMT 誘導が抑制されたことから、ROS 刺激による NHEK からの TGF-β 1 分泌はオートクラインもしくはパラクライン的に作用すると考えられた。さらに、TGF-β 1 が NHEK の EMT 誘導と細胞内 ROS 産生を促進させたことより、細胞内 ROS の蓄積が NHEK 自身の TGF-β 1 のオートクラインをより活性化させる自己増強的なサイクルの存在が考えられ、これらが正常細胞から癌化へ至る形質変化過程の律速段階である EMT を加速させている可能性が示唆された。</p> <p>活性酸素種 (ROS) は NHEK 自身による TGF-β 産生・分泌上昇を介して、NHEK の EMT 誘導を促進させた。これらの EMT 誘導に重要な ROS や TGF-β 1 シグナルの解析を行うことは、EMT 誘導の作用機序解明と共に、新たな癌診断、治療に繋がると考えられる。</p>	