

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 田中ゆりこ

論 文 題 目

Effects of growth arrest and DNA damage-inducible protein 34 (GADD34) on inflammation-induced colon cancer in mice

(マウス炎症関連大腸癌発症におけるストレス応答遺伝子 GADD34 の役割)

論文審査担当者

主 査

委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 

委員

名古屋大学教授

木村 宏 

委員

名古屋大学教授

加藤 昌志 

指導教授

名古屋大学教授

荒川 宜親 

## 論文審査の結果の要旨

今回、GADD34 遺伝子欠損 (KO) マウスを用いて、アゾキシメタン (AOM) とデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) の投与により炎症関連大腸癌モデルを作製し、炎症および炎症に起因する大腸癌の発生におけるストレス応答遺伝子 GADD34 の役割について明らかにした。AOM/DSS 処理による大腸の腫瘍形成は、GADD34 の欠損により有意に抑制された。さらに、DSS 誘導性の潰瘍性大腸炎では、GADD34 の一時的な誘導がみられ、GADD34KO マウスでは野生型マウスに比べ、大腸組織の損傷および炎症性サイトカイン産生が有意に抑制された。DSS 処理により IL-6/STAT3 経路の活性化が確認されたが、GADD34KO マウスでは野生型マウスよりも活性化が弱く、STAT3 の活性化により促進する上皮細胞の増殖も抑制されていた。以上の結果から、GADD34 は炎症性サイトカイン、特に IL-6 の産生を促進することにより、DSS 誘導性の潰瘍性大腸炎およびそれに起因する大腸癌の発生を促進することが示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. ヒトにおいて、GADD34 を含む ER ストレス応答に関与する遺伝子の発現を解析した先行論文があるが、潰瘍性大腸炎の患者において GADD34 の発現上昇はみられないと報告されており、ヒトとマウスでは GADD34 の発現パターンが異なる可能性が考えられる。ヒトの潰瘍性大腸炎および大腸癌における GADD34 の機能については、今後検討していく必要がある。
2. 予備的な実験として抗生物質の投与により腸内細菌を除去したマウスを作製し、腸内細菌叢が DSS 誘導性の潰瘍性大腸炎に与える影響を検討しており、腸内細菌を除去したマウスでは大腸炎症がほとんどみられないことから、DSS 誘導性の潰瘍性大腸炎は腸内細菌により引き起こされることを確認した。
3. 発癌剤である AOM 処理後の大腸におけるアポトーシス、遺伝子発現等の変化について検討したが、GADD34 の有無による差異はみとめられなかったことから、GADD34 は前癌病変の形成には影響しないと考えられる。
4. 本研究において、GADD34KO マウスでは炎症部へのミエロイド系細胞の浸潤が抑制されることを明らかにした。GADD34KO マウスでは炎症性細胞の浸潤が少ないため IL-6 産生量が減少し、IL-6/STAT3 経路の活性化が抑制されるというメカニズムが考えられる。今後、細胞浸潤・サイトカイン産生に関わる詳細なシグナル経路の解析を行い、より詳細な分子メカニズムを明らかにする必要があると考える。

本研究は、潰瘍性大腸炎およびそれに起因する大腸癌の発生機序について理解を深める上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	田中ゆりこ
試験担当者	主査	小寺泰弘	木村宏	加藤昌志
	指導教授	荒川直毅		

## (試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. ヒトの潰瘍性大腸炎におけるGADD34の発現について
2. 潰瘍性大腸炎における腸内細菌叢の影響について
3. 前癌病変の形成におけるGADD34の機能について
4. GADD34がIL-6/STAT3経路を活性化するメカニズムについて

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、分子細胞免疫学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。