京都大学	博士（　医科学）	氏　名	馬　小駿
論文題目	Definition of prostaglandin E_2-EP2 signals in the colon tumor microenvironment that amplify inflammation and tumor growth. (大腸癌微小環境下に於けるプロスタグランジン E_2-EP2 シグナルは炎症と腫瘍増殖を促進する)		

（論文内容の要旨）

大腸の炎症は大腸癌の発生に著しく寄与する。非ステロイド性抗炎症薬であるアスピリンが大腸癌の罹患リスクを低下させることが知られている。しかし、アスピリンの作用機序、特に腫瘍微小環境に対する影響はまだ明らかになっていない。この問題を解明する為、我々は各種プロスタグランジン（PG）受容体を欠損するマウスを用いて、大腸炎に伴い大腸がんを発症するモデルマウスを作った。各種 PG 受容体の中に、EP2 の欠損に伴い、腫瘍形成が抑制された。一方、EP1 または EP3 が欠損する場合に、腫瘍形成が促進された。EP2 は主に浸潤する好中球と腫瘍関連線維芽細胞で発現されて、自ら PG を産生しながら炎症と成長因子に関連する遺伝子の発現を調節する。更に、発癌に伴い、野生型のマウスで下記の炎症分子の発現が亢進した：TNF-α（サイトカイン）、IL-6（サイトカイン）、CXCL1（ケモカイン）、COX-2（PG を産生する酵素）、Wnt5A（Wnt 経路分子）。しかし、この亢進は EP2 欠損するマウスで抑制された。興味深いことに、培養した好中球に対し、EP2 刺激が TNF-α刺激と協調的に働いて TNF-α、IL-6、CXCL1、COX-2 の発現を誘導した。同様に、培養した繊維芽細胞に対し、EP2 刺激を与えると、EP2 自身のほか、COX-2、IL-6、Wnt の発現も向上した。また、ヒト潰瘍性大腸炎に由来する大腸がん病理組織標本でも EP2 が浸潤好中球や腫瘍関連線維芽細胞で発現していることを見出した。骨髄移植の実験により、この２つの細胞種における EP2 が腫瘍形成に重要であることが証明された。最後に、選択的 EP2 阻害薬をモデルマウスに投与すると、腫瘍形成を抑制できることを明らかにした。これらの検討により、大腸がん発生・進展を促進する大腸での炎症反応が好中球と腫瘍関連線維芽細胞における EP2 により制御されていることと、EP2 を阻害する薬が大腸がんの治療戦略になりえることを明らかにした。

（論文審査の結果の要旨）

大腸がんはがんの中でも本邦において死亡者数の上位を占める。現在までの種々の検討よりプロスタグランジン（PG）産生酵素の阻害薬であるアスピリンが大腸がんの罹患リスクを低下させることが明らかとなっている。しかし、アスピリンによる非特異的な PG 抑制作用によってもたらされる副作用などを鑑みるとより特異的な創薬標的の同定が重要である。

この現状を踏まえ、本研究ではまず各種 PG 受容体欠損マウスを炎症性大腸がんモデルに供することにより病態形成に寄与する PG 受容体の同定を試みた。結果、EP 欠損で同モデルでの大腸がん形成が有意に抑制されることを確認した。また、EP2 の作用点が骨髄移植や免疫組織化学を用いることにより腫瘍微小環境内に浸潤する好中球と腫瘍関連繊維芽細胞であることを見出した。同細胞種において、EP2 経路は病変部に存在するサイトカイン TNF-α と協調的に機能しサイトカインや増殖因子等の発現を誘導することを明らかとした。さらに、EP2 の創薬標的としての可能性を検証するために選択的 EP2 拮抗薬を用い、同薬剤の投与によりモデル動物での大腸がんの発生率を減少させ得ることを示した。また、ヒトの大腸がん標本でも好中球と腫瘍関連繊維芽細胞において EP2 が発現していることを確認し、動物実験の結果がヒトの大腸がんへ外挿可能であることを示唆した。

以上の研究は大腸がん発症機序の解明に貢献し大腸がんに対する新規薬物治療法の開発に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 28 年 2 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日：　　年　　月　　日　以降