

Autocrine leukemia inhibitory factor promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via Src family kinase-dependent Yes-associated protein activation

川副, 徹郎

<https://hdl.handle.net/2324/4474959>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

(別紙様式2)

氏名	川副 徹郎
論文名	Autocrine leukemia inhibitory factor promotes esophageal squamous cell carcinoma progression via Src family kinase-dependent Yes-associated protein activation
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中村 雅史 副査 九州大学 教授 福井 宣規 副査 九州大学 教授 中山 敬一

論文審査の結果の要旨

インターロイキン(IL)-6ファミリーサイトカインにはIL-6や白血病抑制因子 (Leukemia inhibitory factor、LIF)などが含まれるが、炎症の際に誘導され、多くの癌において癌進展に重要な役割を果たすことが知られている。IL-6ファミリーサイトカインは、主に共受容体であるglycoprotein130 (gp130)を介してJanus kinase (JAK)-Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3)経路を活性化することが報告されている。さらにIL-6は、Src family kinase (SFK)-Yes-associated protein (YAP)経路を活性化することも明らかにされてきた。本研究では、LIFを高発現するヒト食道扁平上皮癌における自己分泌的なLIFの役割を検討した。LIFノックダウンにより、遺伝子発現の変化、細胞増殖と遊走/浸潤およびスフェア形成の抑制、アポトーシスの誘導など、癌細胞に様々な影響が出ることが認められた。IL-6と同様に、LIFはJAK-STAT3経路だけでなくSFK-YAP経路を活性化することが確認された。LIFにより誘導されたYAPの活性化は、LIFにより誘導されたSTAT3の活性化よりも癌細胞の増殖に重要であり、YAPとSTAT3を同時に活性化することで、ヒト食道扁平上皮癌の増殖におけるLIFの機能が代償された。また、食道扁平上皮癌臨床検体においてSFK活性化とLIF発現がYAP活性化と相関していた。さらに、SFK-YAP経路およびJAK-STAT3経路を同時に阻害することで、単一阻害よりも細胞増殖の抑制に効果的であり、in vivoにおいてLIFシグナルがヒト食道扁平上皮癌細胞株の増殖を促進した。以上よりLIF-SFK-YAP経路が、ヒト食道扁平上皮癌の新規治療標的になる可能性が示唆された。これらの結果は、食道扁平上皮癌の治療開発に資する結果と考えられた。

本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。