





## 審査結果報告書

平成 29 年 / 月 30 日

主 査 氏 名	岩村 正嗣	
副 査 氏 名	木部 誠	
副 査 氏 名	阿内 康雄	
副 査 氏 名	吉田 中	

1. 申請者氏名 : DM13008 井上 久子

2. 論文テーマ :

Cooperation of Sox4 with  $\beta$  - catenin /p300 complex in transcriptional regulation of the Slug gene during divergent sarcomatous differentiation in uterine carcinosarcoma

(子宮癌肉腫において、Sox4/ $\beta$  - catenin/p300 複合体による Slug 遺伝子発現誘導は、上皮間葉転換/がん幹細胞化機構を介して肉腫成分の派生に関与する)

3. 論文審査結果 :

子宮癌肉腫や滑膜肉腫などの癌肉腫の発生機序には未だ諸説あるものの、癌成分の一部が化生性変化により肉腫成分に変化するという **metaplastic theory** が有力であり、その過程で上皮間葉転換 (Epithelial mesenteric transition; EMT) が深く関与すると言われている。申請者らは 3 種類の子宮内膜癌培養細胞を間葉系幹細胞培養液中で培養することにより EMT と癌幹細胞 (CSC) 化を誘導し、この過程での細胞形態、細胞接着因子の発現量、関連遺伝子の発現量の変化を観察した。その結果、上皮細胞マーカーである E-cadherin の発現低下と *Slug* 遺伝子の発現上昇を認め、EMT が誘導されていることを確認した。また ALDH1 活性を持つ細胞の増加と spheroid 形成が促進されていることを確認し、これらの細胞で CSC 化が惹起されていることを明らかにした。さらに STK2 で培養した子宮内膜癌細胞系全てで *Sox* 遺伝子群転写活性が亢進しており、*Slug* 遺伝子の promoter 活性が *Sox4* で亢進することから、*Slug* は *Sox4* のターゲット遺伝子の一つであると推察、*Sox4* は  $\beta$ -catenin や p300 と転写複合体を形成することで *Slug* 遺伝子発現を誘導することを明らかにした。最後に、癌肉腫の臨床検体を用いて免疫染色を施行し、核  $\beta$ -catenin と *Slug* の発現量は肉腫成分で有意に高いことを確認した。

本研究は子宮癌肉腫での肉腫成分の派生過程における EMT/CSC 機構の関与とその分子機構を解明することを目的とし、systematic な実験計画と最新の実験手法から得られた膨大な結果を科学的に解析した結果であり、学位論文としてふさわしいものであると評価した。