

## 論文内容の要旨

氏名	谷里奈
Role of <i>Clostridium perfringens</i> Enterotoxin on YAP Activation in Colonic Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Dysplasia  (和訳)  大腸 Sessile Serrated Adenoma/Polyps with Dysplasia における YAP 活性化に対する <i>Clostridium perfringens</i> のエンテロトキシンの役割	

### 論文内容の要旨

【背景】大腸 Sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) は右側結腸に好発し BRAF 変異を有することで知られている。SSA/P は鋸歯状病変に分類され、腺底部異型と偽浸潤といった病理組織的特徴を有するが、SSA/P の中でも dysplasia を認めるものは大腸発癌のリスクが高い。一方、*Clostridium perfringens* は常在細菌の一つであり、その enterotoxin (CPE) は口腔扁平上皮癌において、tight junction protein (TJP) の障害を介して転写共活性化因子である yes-associated protein (YAP) を活性化することを報告している。今回、申請者は SSA/P における CPE の YAP 活性化を介した発癌への寄与を検討した。

【方法】臨床病理検体を用いて、TJP、YAP 発現局在とともに CPE の遺伝子発現を検討した。さらに、ラット大腸粘膜上皮細胞株 IEC6、ヒト大腸癌細胞株 HT29、HCM116 に CPE を投与し、上記タンパク発現などの検討を行なった。

【結果】正常粘膜 40 例、Traditional serrated adenoma 28 例、SSA/P 25 例、SSA/P with dysplasia (SSA/P-D) 12 例のうち、SSA/P-D のみで E-cadherin 発現低下を認めた。大腸粘膜上皮に発現している TJP の Claudin-4 (CLDN4) は低下する一方で、細胞質にも発現が認められ、YAP1 の局在が細胞質から核へと変化していた。IEC6 細胞株では、CPE 濃度依存的に YAP の核内移行を認め、CLDN4 ノックダウンにより核内移行が阻害された。また、大腸癌細胞株においては、BRAFV600E 変異を有する HT29 においてのみ、YAP1 の発現上昇と核内 YAP1 の増加が認められ、細胞増殖および浸潤能の亢進、stemness と上皮間葉転換が誘導された。KRASG13D 遺伝子変異を有する HCM116 細胞株ではこれらの変化は認められなかった。さらに大腸癌症例 10 例のうち、BRAFV600E 変異を有し、CPE 陽性を示した 3 症例全てで CLDN4 と YAP の局在が変化していた。

【結論】*C. perfringens* が YAP 活性化を介して SSA/P-D の癌化を促進している可能性が示唆された。