

ふりがな 氏名	みん けつ 閔 潔
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 998 号
学位授与の日付	令和 6 年 3 月 1 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	Resveratrol regulates <i>F. nucleatum</i> -induced the epithelial-mesenchymal transition in cancer cells (<i>F. nucleatum</i> が誘導する上皮間葉転換に対するレスベラトロールの影響)
学位論文掲載誌	Journal of Osaka Dental University 第 58 巻 第 1 号 令和 6 年 4 月
論文調査委員	主査 沖永 敏則 教授 副査 野崎 中成 教授 副査 井関 富雄 教授

論文内容要旨

がんの発生過程で、がん細胞の浸潤と移動の促進において、上皮間葉転換（EMT）が重要な役割を果たす。歯周炎に関連する嫌気性病原体である *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) は口腔扁平上皮癌の病態に関連していることが報告され、EMT を促進する可能性が示唆されている。

レスベラトロールは、植物にとって欠くことのできないポリフェノールの一種であり、抗炎症及び抗がん特性を示す。本研究の目的は、*F. nucleatum* が誘導する EMT に対するレスベラトロールの効果を検証することである。

細胞カウントキット-8 (CCK-8)、wound healing アッセイにより、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 細胞の増殖、遊走能を評価したところ、*F. nucleatum* は、細胞の増殖に影響を与えずに遊走能を大幅に向上させた。EMT に関連する遺伝子発現レベルを検出するために、Real-time RT-PCR を行った。ZEB1、ZEB2 および SNAI1 を含む EMT 関連転写因子発現は増強したが、E-カドヘリンは減少した。このことから、*F. nucleatum* は HSC-3 細胞に対して遊走能を誘導することが明らかになった。

一方、レスベラトロールは、HSC-3 細胞において *F. nucleatum* が誘導する細胞の遊走能および EMT 関連転写因子 SNAI1 の遺伝子発現を抑制した。

以上から、*in vitro* の実験系において、レスベラトロールは、*F. nucleatum* が誘導するがん細胞の遊走能を制御し、その制御メカニズムとして SNAI1 シグナル経路を介する可能性が示唆された。

論文審査結果要旨

癌細胞の浸潤と移動の促進において、上皮間葉転換（EMT）は重要な役割を果たす。歯周病原性細菌 *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*) は、腭癌や大腸癌の悪性度だけでなく、口腔扁平上皮癌の病態にも関連していることも報告されている。本論文は、*F. nucleatum* が口腔扁平上皮癌細胞に EMT を誘導することに加えて、ポリフェノールの一種であるレスベラトロールの EMT への効果を解析している。

CCK-8 や、wound healing アッセイにより、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 細胞の増殖、遊走能を評価し、*F. nucleatum* が HSC-3 細胞の増殖に影響を与えずに遊走能を大幅に向上させることを明らかにした。また、*F. nucleatum* は、ZEB1、ZEB2 および SNAI1 といった EMT 関連転写因子の発現を増強し、E-カドヘリンの発現を抑制していた。このことから、*F. nucleatum* は HSC-3 細胞に対して EMT を誘導することを明らかにしている。一方、レスベラトロールは、HSC-3 細胞において *F. nucleatum* が誘導する細胞の遊走能および EMT 関連転写因子 SNAI1 の遺伝子発現に対して抑制的な効果を有していた。

以上、*in vitro* の実験系において、レスベラトロールは *F. nucleatum* が誘導する癌細胞の遊走能を制御し、その制御メカニズムとして SNAI1 シグナル経路を介する可能性を示唆した本論文は、博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。