

# 論 文 内 容 要 旨

h-Prune is associated with poor prognosis and  
epithelial-mesenchymal transition  
in patients with colorectal liver metastases

(h-prune は大腸癌肝転移患者の予後と  
上皮間葉転換に関連している)

International Journal of Cancer, 2016, in press.

主指導教員：大段 秀樹 教授  
(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)  
副指導教員：安達 伸生 教授  
(総合健康科学部門 整形外科学)  
副指導教員：田邊 和照 准教授  
(応用生命科学部門 消化器・移植外科学)

橋本 昌和  
(医歯薬学総合研究科 創生医科学専攻)

## 【目的】

h-prune は、GSK3 $\beta$  と複合体を形成し接着斑において細胞運動を促進させることや、nm23H1 と複合体を形成し cAMP を介した PDE 活性によって癌の浸潤・転移を促進させる癌転移促進分子として知られている。悪性新生物においては、乳癌、胃癌、膵癌などの癌種で、その発現の有無と癌の予後との関連性が報告されているが、h-prune の役割や発現誘導機序について十分に検討されているとは言えない。我々は h-prune の大腸癌肝転移における役割やその機能解析について検討を行った。

## 【方法】

2001年から2009年まで大腸癌肝転移に対して肝切除を行った87例を対象とした。h-prune の免疫組織学的解析を行い、h-prune と臨床病理学的因子や予後との関連性を検討した。また、大腸癌細胞株を用いて h-prune を過剰発現させた細胞と h-prune の発現を抑制させた細胞を作成し、h-prune の発現の有無による大腸癌細胞の特性について検討した。さらに、大腸癌細胞株を用いた大腸癌肝転移モデルにおいて、腫瘍容積や転移能について検討した。

## 【結果】

臨床病理学的検討では、h-prune 陽性は87例中24例(28%)に認めた。h-prune の発現は腫瘍マーカー(CA19-9) と有意な相関を認めたが( $p = 0.004$ )、原発巣の部位や組織型、転移巣の因子とは有意な相関を認めなかった。また、h-prune の発現は再発においては有意な差を認めなかったが( $p = 0.169$ )、生存において h-prune 陽性例では有意に予後が不良であった( $p = 0.003$ )。大腸癌肝転移の生存率における単変量解析では、h-prune 陽性、リンパ節転移陽性、多発肝転移、腫瘍マーカーCEA、CA19-9 高値が有意に予後不良であった。これらを用いた多変量解析では h-prune 陽性が唯一の独立した予後不良因子であった( $p = 0.025$ , HR = 2.30)。

次に h-prune 過剰発現細胞と h-prune 抑制細胞を用いた検討では、h-prune を過剰発現させた細胞はコントロールに比べ運動能の亢進を認め、h-prune を抑制させた細胞はコントロールに比べ運動の低下を認めた。一方で、h-prune を過剰発現させることによって、上皮系マーカーである E-Cadherin や zo-1 が減弱し、間葉系マーカーである vimentin や N-Cadherin が亢進した。一方で、h-prune を抑制することにより、上皮系マーカーである E-Cadherin や zo-1 が亢進し、間葉系マーカーである vimentin や N-Cadherin が減弱した。さらに、h-prune を過剰発現させることで、epithelial-mesenchymal transition (EMT) の転写因子である twist や snail の発現が亢進した。EMT を誘導した癌細胞で

は、stem cell 化を来たし、薬剤耐性化がみられることが知られており、h-prune を過剰発現させた細胞においても薬剤耐性を獲得すると仮説を立てた。そこで進行大腸癌の化学療法に用いられる薬剤を用いて、大腸癌細胞の増殖能を検討したところ h-prune を過剰発現させた細胞はオキサリプラチンに対して薬剤耐性を示した。

大腸癌肝転移モデルにおける検討では、h-prune を抑制した細胞を用いたマウスの肝臓ではコントロールに比べ肝転移巣の増殖能が低下した。また、h-prune の過剰発現した細胞を用いたマウスではコントロールに比べ肺転移が亢進した。さらに、その肺転移巣における免疫組織学的解析では、h-prune 過剰発現細胞内に vimentin の発現の亢進を認めた。

#### 【結語】

h-prune は大腸癌肝転移の独立した予後不良因子であった。h-prune の発現により EMT が誘導され、大腸癌細胞の転移能が亢進されることが示唆された。h-prune を標的とした治療戦略は、大腸癌肝転移における新たな治療戦略の選択肢の一つとなる可能性があると考ええる。