

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	勝矢 脩嵩
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論文題目 Clinicopathological significance of intelectin-1 in colorectal cancer: Intelectin-1 participates in tumor suppression and favorable progress (大腸癌における intelectin-1 の臨床病理学的意義: Intelectin-1 は腫瘍の抑制と良好な予後に関与する)			
論文審査担当者			
主査	教授	田中 信治	印
審査委員	教授	檜山 英三	
審査委員	准教授	笹谷 めぐみ	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>大腸癌は、世界の癌関連死の主要な位置を占めている。早期大腸癌の生存率の改善は認められるものの、局所再発や遠隔転移のために、進行大腸癌の生存率は依然として低いままである。大腸癌の発癌と癌の進行に関連するいくつかの分子が特定されているが、その機序は不明な点が多い。Intelectin-1 (ITLN1) は、抗炎症作用を持ったアディポカインの 1 つであり、ガラクトフラノースに結合する分泌型レクチンタンパク質である。生体内では、主に腸管の杯細胞から分泌され、炎症と寄生虫感染に関与している。これまでに、ITLN1 の低発現は、胃癌、前立腺癌および乳癌患者の予後不良に関連することが報告されている。しかしながら大腸癌における ITLN1 の臨床病理学的意義は全く検討されていない。そこで本研究では大腸癌および大腸癌の前癌病変と考えられる大腸腺腫における ITLN1 の臨床病理学的意義ならびに生物学的機能を明らかにすることを目的とした。さらに ITLN1 と癌幹細胞マーカーおよび代表的な癌関連分子との関連性についても検討した。</p> <p>定量的 RT-PCR を用いて正常 12 組織と 5 つの大腸癌細胞株を材料に ITLN1 の発現を解析したところ、正常大腸組織と比較して大腸癌細胞株において ITLN1 の発現低下がいずれの細胞株においても認められた。大腸癌症例 20 例を用いて T/N 比（腫瘍部と非腫瘍部組織における発現量の比）を算出したところ、16 例（80%）の腫瘍部において ITLN1 が低発現を示していた。</p> <p>次に外科的に切除された大腸癌組織を材料に免疫組織化学的検討を行ったところ、非腫瘍部大腸粘膜における ITLN1 の発現は腺管内の杯細胞全てにおいて細胞質に認められ、癌細胞においても</p>			

ITLN1 陽性像は細胞質に認められた。腫瘍細胞の 5%未満のみに発現の認める症例を ITLN1 低発現と定義すると、148 例中 87 例(59%)が ITLN1 低発現であった。臨床病理学的因子との関連解析において、ITLN1 の低発現は M grade ($p=0.0017$)、tumor stage ($p=0.005$)、Budding Grade ($p=0.001$)と有意に相関していた。Kaplan-Meier 法で予後との関連を検討したところ、ITLN1 低発現例は高発現例に比べ有意に予後不良であり、多変量多変量解析において、ITLN1 の低発現は独立した予後不良因子であることが判明した($p=0.0376$)。さらに、ITLN1 と癌幹細胞マーカーおよび癌関連分子との関連を免疫組織化学的に解析し、ITLN1 の発現低下と、 β -catenin、p53、MUC5AC、Claudin-18 および CD44 の発現とは正の相関、CDX2 の発現とは負の相関を示すことを明らかにした。

大腸癌の前駆病変と考えられる大腸腺腫標本 96 例(低異型度管状腺腫、高異型度管状腺腫、鋸歯状腺腫および SSA/P)について免疫組織化学的染色を行い、染色強度によるスコア化を行った。その結果、大腸正常細胞と比べていずれの腺腫も ITLN1 の染色強度の低下が認められた。低異型度管状腺腫に比べて高異型度管状腺腫では染色強度の低下が認められたが、鋸歯状腺腫と SSA/P では染色強度に有意差は認められなかった。この結果からは、conventional adenoma-carcinoma pathway において、ITLN1 の発現は低下するものと見なされた。

ITLN1 の大腸癌細胞における機能を明らかにする目的で、大腸癌細胞株 DLD-1、WiDr において siRNA を用いて ITLN1 をノックダウンし、MTT assay にて増殖能を評価した。ITLN1 をノックダウンした大腸癌細胞株(DLD-1、WiDr)は negative control siRNA で処理したものと比較して増殖能が有意に増強された。以上から ITLN1 は大腸癌の増殖能を抑制することが明らかとなった。さらに ITLN1 をノックダウンした大腸癌細胞株の p-EGFR、p-Erk および p-Akt の発現レベルが、negative control siRNA で処理した細胞よりも高かったことから、ITLN1 が大腸癌の発生に関与する EGFR 経路を調整する分子であると考えられた。

以上の結果から、本論文は ITLN1 の発現低下が大腸癌の進展に対して抑制的に働く可能性のあることを示唆した点で高く評価される。

よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。