

# 博士學位論文

内容の要旨

および

審査結果の要旨

平成 26 年 3 月

近畿大学大学院

医学研究科

大学院医学研究科博士課程修了者

## 博士學位論文審査結果の報告書

氏 名 (生年月日)	神 峯 宏 昌 (昭 55. 8. 17 生)
本 籍	大 阪 府
博士の専攻分野の名称	医 学
学 位 記 番 号	医 第 1134 号
学 位 授 与 の 日 付	平 成 26 年 3 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 程 第 5 条 第 1 項 該 当
学 位 論 文 題 目	Association of Gankyrin and Stemness Factor Expression in Human Colorectal Cancer (大腸癌における Gankyrin と幹細胞因子発現の関 係性)
論 文 審 査 委 員	主 査 = 工 藤 正 俊 教 授 副 主 査 = 奥 野 清 隆 教 授 副 主 査 = 西 尾 和 人 教 授

### 【背景】

adenoma-carcinoma sequence は大腸癌発生プロセスを概ね表していることと認められている。しかし gankyrin が大腸癌組織において過剰発現されているものの、大腸癌の開始段階における、その役割は未だ不明である。

### 【目的】

我々は、大腸癌の関与を評価するために、ヒト大腸腺腫、前癌病変、並びに CRC 組織における gankyrin と幹細胞性因子の発現を調べた。

### 【方法】

gankyrin および特定の幹細胞性因子を含むいくつかの分子の発現を、50 対の腺腫と周辺の正常粘膜をリアルタイム定量的ポリメラーゼ連鎖反応を用いて、および 30 の大腸癌組織を免疫染色を用いて比較を行った。

### 【結果】

大腸癌組織において、癌幹細胞マーカーである CD133 の発現は gankyrin 発現と有意に相関を認めた。Gankyrin のノックダウンは、血管内皮増殖因子 (VEGF) および結腸直腸癌細胞における Nanog や Oct-4 などの幹細胞性因子の発現を減少させた。Gankyrin や幹細胞性因子の発現は周囲の正常粘膜に比べ腺腫で有意に高かった。重要なことは有意な相関が大腸腺腫における gankyrin、VEGF および Nanog の発現にも認められた。






### 【結論】

大腸癌の進行において、gankyrin は幹細胞性因子の発現を調節することによって幹細胞の動作を制御すると考えられた。

博士論文の印刷公表	公 表 年 月 日	出版物の種類及び名称
	2013年3月日公表	出版物名
	公 表 内 容	Digestive Diseases and Sciences
	全 文 ・ 要 約	2013年3月日発行

博士学位論文審査結果の要旨

論文審査委員

主査	教授	工藤 正俊	
副主査	教授	奥野 清隆	
副主査	教授	西尾 和人	
副査	教授		
副査	教授		

学位申請者

氏 名 峯 宏昌  
( 医学系 消化器病態制御学 )

博士の専攻分野 医 学  
の 名 称

学位授与の要件 学位規程第5条 第1項該当

学位論文題目

Association of gankyrin and stemness factor expression in human colorectal cancer.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## 審査結果の要旨

### 【背景】

adenoma-carcinoma sequence は大腸癌発生プロセスを概ね表していることと認められている。しかし Gankyrin が大腸癌組織において過剰発現されているものの、大腸発癌の開始段階における、その役割は未だ不明である。

幹細胞性因子 Nanog は万能性を維持している重要な因子であり、また一方で、幹細胞因子 Nanog が多くの大腸癌に発現し、大腸癌の増殖、転移に重要な役割を果たす事を明らかにしている。

しかし癌幹細胞の自己複製を維持する上で重要な役割を果たしている幹細胞性因子 Nanog と癌細胞増殖を促進する Gankyrin であるが、Gankyrin と Nanog の相関は不明のままである。

### 【目的】

今回大腸癌において過剰発現されている癌タンパクである Gankyrin や幹細胞性因子 Nanog、血管新生に関与する血管内皮増殖因子 (VEGF) などの大腸癌、大腸腺腫、細胞株での発現の相関を検討した。

### 【方法】

当院にて内視鏡的ポリープ切除を施行された 30 症例より 50 対の腺腫と隣接する非腫瘍正常組織と、大腸癌の 30 症例の癌組織に対して PCR を用いて、Gankyrin および特定の幹細胞性因子の発現を調べた。また細胞株を用いて、Gankyrin および特定の幹細胞性因子の発現の相関を検討した。

### 【結果】

大腸癌組織において、癌幹細胞マーカーである CD133 の発現は gankyrin 発現と有意に相関を認めた。細胞株を用いた Gankyrin のノックダウンは、血管内皮増殖因子 (VEGF) および結腸直腸癌細胞における Nanog や Oct-4 などの幹細胞性因子の発現を減少させた。Gankyrin や幹細胞性因子の発現は周囲の正常粘膜に比べ腺腫で有意に高かった。有意な相関は大腸腺腫における gankyrin、VEGF および Nanog の発現に認められた。c-Jun と b-catenin に Gankyrin との相関を認めなかった

また Gankyrin 発現が低分化や粘液腺癌よりも、中分化や高分化型腺癌で有意に高かったため、大腸癌細胞の分化度に関連しているかどうかを細胞株を用いて検討したが、Gankyrin をノックダウンすると Snail や Twist の発現が減少したものの、E-cadherin は有意な変化は観察されなかった

### 【結論】

今回の研究では大腸腺腫において Gankyrin、VEGF、Nanog の発現の間に有意な相関を認め、Gankyrin のノックダウンによって VEGF および Nanog の含む幹細胞性因子の発現の低下を認めたことから Gankyrin が大腸発癌において VEGF と幹細胞性因子の発現を調整することにより幹細胞の増殖に関わっていると考えられた。

一方で c-Jun と b-catenin に Gankyrin との相関を認めなかったことより、b-catenin、JNK とは別の経路で、VEGF、Nanog を介して幹細胞の増殖に関わっていると考えられた。

Gankyrin を標的にすることで大腸癌予防のための有望な戦略になりうるかもしれないことを示している。