



Title	Clinical Significance of Copper Chaperone for Superoxide Dismutase in Colorectal Cancer
Author(s)	瀧口, 暢生
Citation	大阪大学, 2026, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/105718
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨
Synopsis of Thesis

氏 名 Name	瀧口 暢生
論文題名 Title	Clinical Significance of Copper Chaperone for Superoxide Dismutase in Colorectal Cancer (Copper Chaperone for Superoxide Dismutase 発現の大腸癌における臨床的意義)
論文内容の要旨 〔背景ならびに目的〕 銅は細胞増殖、細胞呼吸、神経伝達物質の産生、酸化ストレス制御、血管新生など多様な生理機構に関与する必須微量元素である。癌においては細胞内銅濃度の上昇が腫瘍細胞の増殖、浸潤、転移、治療抵抗性を上昇させ、癌の進行に寄与する。銅は癌の悪性化に不可欠な役割を果たしており、銅恒常性の制御機構を標的とすることは、新規かつ有望な治療戦略となり得る。銅シャペロンである<i>Copper chaperone for superoxide dismutase (CCS)</i> は、銅を利用する小器官や標的タンパク質への輸送を担う重要な分子である。近年、癌領域においても<i>CCS</i>の機能的意義が注目されており、<i>CCS</i>の発現抑制が肺癌および白血病細胞の増殖を抑制することがWang Jらにより報告されている。ここで本研究では、<i>CCS</i>の大腸癌における臨床的意義、生物学的意義を明らかにすることを目的とした。 〔方法ならびに成績〕 大阪大学附属病院と関連病院の2003年から2006年の大腸癌手術症例222例の切除検体を用いたマイクロアレイ解析でmRNA発現量を高発現群と低発現群に分けて、DFS・OSのカプランマイヤー生存曲線を用いて高発現群にて有意に予後不良な遺伝子を抽出した。大腸癌公開データベース(The Cancer Genome Atlas database (n=619))でmRNA発現量を高発現群と低発現群に分けてOSのカプランマイヤー生存曲線を用いて高発現群にて有意に予後不良な遺伝子を抽出した。この2つのコホートデータより、<i>CCS</i>の高発現群が大腸癌手術患者において予後不良因子となることが明らかとなった。臨床的意義として予後との関連性の検証に大阪大学附属病院の2011年から2012年の大腸癌切除症例125例の切除検体を用いて免疫染色を行った。<i>CCS</i>の細胞質染色強度に基づいて、高発現群(strong)と低発現群(weakまたはmoderate)の2つのグループに分類した。DFS、OSのカプランマイヤー生存曲線を用いて高発現群にていずれも有意に予後不良を示した。また<i>CCS</i>高発現群は単変量、多変量解析において独立した予後不良因子であった。 生物学的意義として大腸癌細胞株を用いた<i>CCS</i>発現による増殖能、遊走能変化を検討した。大腸癌細胞株HCT116、RK0において<i>CCS</i>のsiRNAを用いた発現抑制株を樹立した。これを用いて細胞増殖能評価実験、コロニー形成能評価実験、遊走能評価実験を行うと、<i>CCS</i>発現抑制により増殖能の低下、コロニー数の減少、遊走能の低下が有意に認められた。次に大腸癌細胞株HCT116、RK0において<i>CCS</i>の発現ベクターを用いて過剰発現株を樹立し、同様の実験を行うと増殖能の上昇、コロニー数の上昇、遊走能の上昇が有意に認められた。in vivoにおいてはマウスの皮下腫瘍モデルで実験した。大腸癌細胞株HCT116、RK0において<i>CCS</i>のshRNAを用いた発現抑制株を樹立し、マウスの皮下に播種させると、腫瘍増殖の抑制が有意に認められた。 銅イオンがMEK-ERKシグナル経路のリン酸化を促進させ腫瘍悪性度の上昇に関与しているというYueqin Lらの報告から、<i>CCS</i>が銅イオンを輸送し、MEK-ERKシグナル経路のリン酸化を促進していると仮説を立てた。<i>CCS</i>とMEK-ERKシグナル経路のリン酸化との関連性をウェスタンブロット法にて検証した。<i>CCS</i>の発現抑制株でMEK-ERKシグナル経路のリン酸化が抑制され、過剰発現株でMEK-ERKシグナル経路のリン酸化の上昇が認められた。 〔総 括〕 大腸癌において<i>CCS</i>がMEK-ERKシグナル経路のリン酸化を促進し、増殖能、遊走能を上昇させて癌再発率、生存率の増悪に寄与していることが示唆された。<i>CCS</i>とMEK-ERKシグナル経路のリン酸化の詳細なメカニズムは示しておらず、その解明にはさらなる検証が必要である。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 龍口 暢生				
論文審査担当者		(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	江口 英利	署 名
	副 査	大阪大学教授	得山 通子	署 名
	副 査	大阪大学教授	島津 研三	署 名
論文審査の結果の要旨 銅輸送タンパク質が新たな癌治療戦略として注目されている。銅輸送遺伝子である<i>Copper Chaperone for Superoxide Dismutase</i>(CCS)と固形癌の悪性度との関連が報告されつつあるが、メカニズムは未解明である。大腸癌におけるCCSの臨床的・生物学的意義の解明を目的とした。 自グループの大腸癌手術症例222例のマイクロアレイ解析の結果と、大腸癌公開データベース(TCGA, n=619)の結果から、CCSの高発現が大腸癌手術患者において予後因子となる可能性が明らかとなった。予後との関連性の検証に当院の大腸癌手術患者125名の切除検体を用いて免疫染色を行うと、CCSの高発現は単変量・多変量解析の結果、予後に関連する独立予後因子であった。大腸癌細胞株におけるCCSのKnock Down株・過剰発現株を樹立し、増殖能・遊走能・コロニー形成能を検討すると、CCSは促進的に作用した。In vivoの実験でもCCSが増殖に促進的に働くことを確認した。また、CCSが大腸癌において腫瘍増殖に関わり治療標的として着目されているMEK-ERK signalと関連することが分かった。 CCS高発現は大腸癌における独立した予後不良因子であり、腫瘍増殖に関与し、メカニズムとしてMEK-ERK signalと関わっている可能性が示唆された。 大腸癌治療への臨床応用も期待される研究成果であり本研究はAnnals of Gastroenterological Surgery誌に掲載され、学位の授与に値すると考える。				