



|              |  |
|--------------|--|
| Title        | Paired related homoeobox 1, a new EMT inducer, is involved in metastasis and poor prognosis in colorectal cancer   |
| Author(s)    | 高橋, 佑典   |
| Citation     | 大阪大学, 2014, 博士論文   |
| Version Type |  |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/34307">https://hdl.handle.net/11094/34307</a>  |
| 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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> 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<br>Name   | 高橋 佑典   |
| 論文題名<br>Title   | Paired related homeobox 1, a new EMT inducer, is involved in metastasis and poor prognosis in colorectal cancer (新たな上皮間葉移行誘導因子であるPaired related homeobox 1は、大腸癌において転移と相関し予後予測因子となる) |
| 論文内容の要旨   |   |
| <p>〔目的(Purpose)〕</p> <p>癌の転移において、原発巣中の癌細胞が細胞接着を失うとともに浸潤能を獲得し、癌周囲組織、脈管へと侵入することで他臓器への転移につながるという機序が考えられている。また、癌細胞が浸潤能を獲得する際の上皮間葉移行(以下、EMT)の重要性が注目されている。一方、癌の転移巣に注目すると転移巣中の癌細胞はその多くが上皮系の形態を呈している。転移巣が形成される際には、上皮系細胞から間葉系細胞に移行した癌細胞が再度上皮系細胞へと移行する間葉上皮移行(以下、MET)が必要であるとされる。また、EMTと癌幹細胞性を関連付ける報告も見られる。</p> <p>元来、EMTは初期胚発生における原腸陥入、神経提細胞の運動や器官形成過程における細胞移動の機構として知られていたが、癌の転移においてもこの機構が関与している。ごく最近、Ocanaらは胚の発生時のEMT誘導因子として働くPaired related homeobox 1(以下、PRRX1)が、乳癌細胞においてもEMTの誘導因子として働くことを報告した。さらに、PRRX1の発現低下により、EMTを起こした間葉系細胞がMETを起こすこと、癌幹細胞性の獲得につながることを報告した。つまり、PRRX1はMETと癌幹細胞性を結びつける分子であり、これまでのEMTと癌幹細胞性を関連付ける報告に反するものであった。しかし膵癌においては、PRRX1の高発現が癌幹細胞性の獲得に関与するという報告もあり、PRRX1の癌幹細胞性への関与は癌種により異なることが示唆されている。大腸癌におけるPRRX1の機能に関する報告はこれまでになく、本研究では大腸癌におけるPRRX1の機能、臨床的重要性を明らかにすることを目的とした。</p> <p>〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕</p> <p>まず、PRRX1の大腸癌細胞における機能について検討した。2つの大腸癌細胞株(DLD-1, COLO205)において、レンチウイルスベクターを用いてPRRX1を導入し過剰発現株を作成した。PRRX1過剰発現株では細胞接着が失われ、紡錘形の細胞形態を示した。また、EMTの指標であるE-cadherin, vimentinの発現を定量的PCR法、ウエスタンブロット法にて評価したところ、PRRX1過剰発現株においてE-cadherinの発現低下、vimentinの発現上昇が認められ、EMTが誘導されたことを確認した。また、PRRX1過剰発現細胞では浸潤能が亢進していた。次に、GEO(Gene Expression Omnibus)に登録された2つの大腸癌症例セットの遺伝子発現アレイデータ(GSE17538, GSE14333)を用いてGSEA(Gene Set Enrichment Analysis)を行い、臨床検体においてもPRRX1発現がEMTと強く関係していることが示された。</p> <p>続いて、PRRX1発現と造腫瘍能、癌幹細胞性についての検討を行った。soft agar colony formation assayを行ったところ、PRRX1過剰発現細胞では有意に足場非依存性増殖能が上昇していた。さらにsphere formation assayにて、PRRX1過剰発現細胞ではsphere形成能の著明な亢進がみられた。また、定量的PCR法を用いて腸管幹細胞マーカーとされるEPHB2, LGR5の発現を評価したところ、PRRX1過剰発現株においてLGR5の発現上昇は見られなかったもののEPHB2発現が上昇していた。</p> <p>最後に173例の大腸癌切除標本に対し、癌組織からRNAを抽出し各症例におけるPRRX1発現を定量的PCR法にて評価し、PRRX1高発現症例(N=64)、低発現症例(N=109)の二群に分け、PRRX1の臨床的重要性を検討した。PRRX1高発現群において、リンパ節転移、脈管侵襲、遠隔転移が有意に多い結果であり、PRRX1高発現群は有意に生命予後が不良であった。さらに、前述の二つの症例セットにおいてPRRX1発現による予後解析を行ったところ、PRRX1高発現は何れの症例セットにおいても予後規定因子であった。</p> <p>〔総括(Conclusion)〕</p> <p>PRRX1は大腸癌における新たなEMT誘導因子であり、癌幹細胞性を制御する因子であることを明らかにした。さらに、臨床検体を用いた検討において、PRRX1高発現は大腸癌の浸潤、転移、予後と有意な相関を認めた。また、PRRX1の癌幹細胞性への関与は癌種により異なることが示されたが、詳細な機序についてはさらなる検討が必要である。今後、PRRX1を制御するシグナル伝達を明らかにすることでEMT、癌幹細胞性のメカニズムの解明につながることを期待される。</p> |   |

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 高橋 佑典

|         | (職) | 氏 名             |
|---------|-----|-----------------|
| 論文審査担当者 | 主 査 | 大阪大学教授<br>森 正樹  |
|         | 副 査 | 大阪大学教授<br>榎 山 隆 |
|         | 副 査 | 大阪大学教授<br>竹原 徹也 |

## 論文審査の結果の要旨

癌転移において重要である上皮間葉移行、癌幹細胞性に関与するPRRX1遺伝子の大腸癌における発現意義を検討した研究である。PRRX1遺伝子は、最近新たに上皮間葉移行の誘導因子として報告され、乳癌における遺伝子発現の重要性が明らかになった。乳癌においては、PRRX1遺伝子の発現低下が間葉上皮移行とともに癌幹細胞性を導き、それに伴い転移巣の形成に働くこと、さらに臨床検体においてPRRX1低発現症例において予後不良であることが報告された。一方で、本研究では大腸癌においてPRRX1遺伝子の発現上昇が上皮間葉移行とともに癌幹細胞性を導くという結果を示し、さらにPRRX1高発現症例において有意に予後不良であることを示した。癌種によりPRRX1遺伝子の癌幹細胞性への作用が異なる点を明らかにし、癌における上皮間葉移行、癌幹細胞性について新たな知見を示した本論文は学位授与に値するものと考えられる。