The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Significance of INHBA expression in human colorectal cancer
Author(s)	下村, 美穂
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34337
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	下村（岡野）　美穂
論文題名 Title	Significance of INHBA expression in human colorectal cancer （大腸癌におけるINHBAの発現の重要性）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

わが国において大腸癌は増加の一途をたどっているが、大腸癌の根治治療法は未だ、開発されていない。大腸癌の発癌、癌の進展、転移のメカニズムの解明が急がれる。

Laser Microdissection（LMD）を用いたoligoDNA microarrayによりRNAレベルでの遺伝子発現の異常を検索することが可能となり、新たな癌特異的遺伝子の同定・解析に応用できると考えられる。　われわれは、CREST研究による手術症例の大腸癌標本から、LMD法により非癌部上皮に比して癌細胞上皮に有意に発現している遺伝子が認められ、その１つであるINHBAに注目した。

INHBAはTGFβ superfamilyのひとつで、actibinとinhibinといった、まったくの反対の働きを持つ、糖タンパクからなりたっている。食道癌、胃癌、肺癌、膵臓癌、卵巣癌、前立腺癌等で異常発現が報告されている。だが、大腸癌においてはよくわかっていない。そのため、今回、われわれは、大腸癌とINHBAとの関係を明らかにすることを目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

1992年から2002年に、九州大学生体防御医学研究所別府病院にて切除された大腸癌サンプルを用いて、癌と非癌部でのINHBAのmRNAの発現を調べ、臨床病理学的因子との関連を調べた。

まず、INHBAはmRNAレベルで非癌部に比して癌部で発現が有意に高かった（$p<0.001$）。INHBAの高発現群は、低発現群に比べて、有意に予後は悪い結果となった（$p<0.001$）。この研究ではINHBAは予後の多変量解析での独立因子とはならなかったが、単変量解析では、T因子、N因子、肝転移の有無、リンパ管浸潤の有無、血管浸潤の有無、とならび独立因子となった。また、リンパ節転移との関連が示唆された。

また、大腸細胞株をもちいて、増殖能を調べたところ、INHBAが強発現であるCaR1細胞株でINHBAの発現を抑制すると、増殖能が低下し、INHBAがあまり発現していないDLD1やCaCO2、CCK81でINHBAを導入すると、増殖能が上昇した。

〔総　括(Conclusion)〕

大腸癌において、INHBAの発現が高いことがしめされ、高発現のほうが、予後が悪いことが示された。臨床病理学的因子でも、INHBAの高発現群は、病理学的gradeが悪く、リンパ節転移が多く、T因子が悪く、肝転移が多いとの結果となった。このことからINHBAは予後を規定する因子と強くかかわりがあることが示唆され、リンパ節転移との関連の可能性も示唆された。さらに、INHBAと細胞増殖能との関連が示唆された。これからの大腸癌での治療戦略において、INHBAの発現が大腸癌の予後を示す重要な指標となりえる可能性がある。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		下村 美穂	
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	森 正樹
	副　査	大阪大学教授	梅下 浩司
	副　査	大阪大学教授	小川 和彦

論文審査の結果の要旨

大腸癌は増加の一途をたどっているが、根治治療法は未だ、開発されていない。大腸癌の発癌、癌の進展、転移のメカニズムの解明が急がれる。手術症例の大腸癌標本から、非癌部上皮に比して癌細胞上皮に有意に発現している遺伝子が認められ、その１つであるINHBAに注目した。手術で切除された大腸癌サンプルを用いて、癌と非癌部でのINHBAのmRNAの発現を調べ、臨床病理学的因子との関連を調べた。まず、INHBAは非癌部に比して癌部で発現が有意に高く、INHBAの高発現群は、低発現群に比べて、有意に予後は悪かった。INHBAは予後の多変量解析での独立因子とはならなかったが、単変量解析では、T因子、N因子、肝転移、リンパ管浸潤、血管浸潤とならび独立因子となった。また、リンパ節転移との関連が示唆された。また、大腸細胞株をもちいて、INHBAの発現を抑制すると、増殖能が低下し、INHBAを導入すると、増殖能が上昇した。以上よりINHBAは予後を規定する因子と強くかかわりがあることが示唆され、リンパ節転移や細胞増殖能との関連の可能性も示唆された。これからの大腸癌での治療戦略において、INHBAの発現が大腸癌の予後を示す重要な指標となりえる可能性がある。

以上の内容を学位に値するものと認める。