OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | SCGB2Al is a novel prognostic marker for colorectal cancer associated with chemoresistance and radioresistance |
| Author(s) | 宗方, 幸二 |
| Citation | 大阪大学, 2015, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/51962 |
| 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">大阪大学の博士論文について</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 | 宗方　幸二 |
|---|---|
| 論文題名<br>Title | SCGB2A1 is a novel prognostic marker for colorectal cancer associated with chemoresistance and radioresistance<br>(大腸癌におけるSCGB2A1は化学療法抵抗性および放射線療法抵抗性に関与し、新規予後マーカーとなり得る) |

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

癌細胞において重要かつ基本的な周囲環境として低酸素は、癌の悪性度や治療抵抗性に関与することが知られている。さらに最近では癌難治性の根幹である癌幹細胞への関与を示唆する報告もなされてきている(Roesch A, Cell. 2010)。低酸素と癌との関連性に関しては古くから研究されている分野であるが、未だにそれらの関係性や分子レベルでの詳細なメカニズムに関しては解明されていない部分も多いのが現状である。この障壁のひとつとして通常のin vitro実験系では実際の生体内における癌内部の恒常的な低酸素環境を忠実に再現することは困難であることが挙げられ、低酸素に関連した癌研究をトランスレーショナルリサーチの観点から考えた際に、一つの問題点となっていると考えられる。そこで、われわれはin vivoにおける低酸素モデルとして、腫瘍辺縁部から内部にかけて段階的に整然と血管密度の低下する大腸癌肝転移巣に着目した。大腸癌肝転移巣における中心部低酸素領域と辺縁部非低酸素領域とを低酸素マーカーとしてCarbonic anhydrase 9 (CA9)を利用した免疫染色結果を指標に、Laser Capture Microdissectionにてそれぞれ採取し、mRNAの発現をMicroarrayにて比較した。われわれは、本方法を大腸癌新規予後関連因子の検索モデルとして確立し、その有用性を報告してきた(Uemura M, Clin Cancer Res.2010)。本研究では同モデルを用いて、未だに機能が明らかになっていないsecretoglobin, family 2A, member 1 (SCGB2A1)に着目し、大腸癌における臨床学的意義および機能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)〕

【方法】肝転移巣の中心部低酸素領域にて発現亢進(平均1.27倍)がみられたSCGB2A1を癌の悪性度に関わる低酸素誘導遺伝子の候補として選択した。まず、大腸癌切除検体（n=222）を用いて、SCGB2A1のmRNA発現レベル（高発現群 n=111、低発現群 n=111）と、臨床病理学的因子、disease-free survival (DFS) および overall survival (OS)との関係を検討した。次に、in vitro実験では大腸癌細胞株（DLD1、SW480、LoVo）におけるSCGB2A1の強発現株（OE群）を作成し、それらの増殖性、治療抵抗性をコントロール（C群）と比較した。治療抵抗性の評価には化学療法としては実臨床に沿い、代表的なkey drugである5-fluorouracil (5-FU)とoxaliplatin (L-OHP)を用い、放射線治療は8Gyの1回照射を行った。また、治療抵抗性の原因を検索する上で、癌幹細胞性に着目しsphere形成能をOE群とC群とで比較するとともに、癌幹細胞性関連遺伝子の発現との相関の有無を調べた。

【結果】SCGB2A1のmRNA発現レベルと患者背景には相関は認めなかったが、DFSおよびOSに関しては単変量解析の結果、SCGB2A1高発現群は有意に予後不良であり($P$ <0.0001 and $P$ =0.0092, respectively)、多変量解析においてSCGB2A1の発現はリンパ節転移とともに独立予後因子であることがわかった（OR=2.784, $P$ <0.0001, and OR=1.988, $P$ =0.0305, respectively）。次に、in vitro実験において増殖性はOE群で有意に高いことがわかった（$P$ <0.05）。さらに5-FUおよびL-OHPの投与に対してOE群で有意に細胞生存率の上昇を認めた($P$ <0.05)。同様に、放射線照射（8Gy）に対してもOE群で有意に細胞生存率の上昇を認めた($P$ <0.05)。以上からSCGB2A1は大腸癌において増殖性および治療抵抗性に関与することが示唆された。次に、sphere形成能はOE群で有意に高いことが示された（$P$ <0.05）。また、SCGB2A1の発現は癌幹細胞性関連遺伝子である、Wnt、Zeb1やTwistの発現と正の相関を認めた。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究において、SCGB2A1は大腸癌における新規予後因子となり得ることが示唆された。また、SCGB2A1は大腸癌の増殖性に関与し、化学療法や放射線療法に対して治療抵抗性に関与することが明らかになった。さらに、治療抵抗性の原因としてSCGB2A1の癌幹細胞性への関与が示唆された。以上から、大腸癌に対するSCGB2A1を標的とした新規治療の開発が今後期待できる可能性があると考えられた。

[Format-H07]

# 論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　宗方幸二

| | （職） | 氏　名 |
|---|---|---|
| 論文審査担当者 | | |
| 主　査 | 大阪大学教授 | 森正樹 |
| 副　査 | 大阪大学教授 | 石井秀始 |
| 副　査 | 大阪大学教授 | 小川和秀 |

**論文審査の結果の要旨**

本論文内容は、大腸癌肝転移巣を用いた低酸素モデルからSCGB2A1に着目し、大腸癌におけるSCGB2A1の臨床病理学的意義および性質を明らかにしたものである。具体的には臨床サンプル222例を用いてdisease-free survivalとoverall survivalの独立予後因子であることやSCGB2A1強発現株では有意に増殖能や化学療法・放射線療法抵抗性を示すことを明らかにしている。また、SCGB2A1強発現株ではsphere形成能が有意に高く、癌幹細胞関連遺伝子（Wnt, Zebl, Twist）と相関関係を認めることを明らかにしている。以上からSCGB2A1の治療抵抗性と癌幹細胞性の関連性が示唆されている。これまでにSCGB2A1の臨床病理学的意義や性質に関する報告はなく、本論文内容は新規性を認め、今後の大腸癌治療戦略の一助となる可能性を有しており、学位に値すると考えられる。