OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Epigenetic regulation of the expression of the novel stem cell marker CDCP1 in cancer cells
Author(s)	池田, 純一郎
Citation	大阪大学, 2009, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/54209
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。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

【140】

氏名	池田 純一郎（いけだ じゅんいちろう）
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学位記番号	第 23413 号
学位授与年月日	平成21年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Epigenetic regulation of the expression of the novel stem cell marker CDCP1 in cancer cells （新規幹細胞マーカーCDCP1の癌細胞におけるエピジェネティックな発現調節機構）
論文審査委員	（主査） 教授 青笹 克之 （副査） 教授 川瀬 一郎　教授 奥村明之進

論文内容の要旨

〔 目 的 〕

CDCP1は白血病，乳癌，大腸癌などいくつかの腫瘍に発現する新規幹細胞マーカーである．しかしCDCP1の発現制御のメカニズムや臨床的意義についてははっきりしていない．そこで我々は，さまざまな細胞株や乳癌患者の臨床検体におけるCDCP1発現のエピジェネティックな調節機構について調べ，CDCP1の発現と臨床的意義について検討した．

〔 方法ならびに成績 〕

CDCP1の転写開始部位付近には多くのCpGの塩基配列が局在している．さまざまな細胞株においてCDCP1発現とプロモーター領域のメチル化について解析した．CDCP1の発現はsemi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)法およびreal-time RT-PCR法を用いて解析し，メチル化の状態に関してはゲノムDNAをbisulphite処理したものをシークエンスして決定した．その結果，CpGモチーフはCDCP1の発現レベルが高い細胞株においてメチル化の頻度が低く，CDCP1の発現レベルが低いものではメチル化の頻度は高いことがわかった．また，in vitroでCpG部位をメチル化すると，CDCP1のプロモーター活性が減少し，脱メチル化剤である5'-aza-2'-deoxycytidineを加えるとその活性が回復した．

25例の乳癌検体において同様に検討すると，CDCP1の発現レベルとCpG部位のメチル化の割合との間に逆の相関を示すことがわかった．また，乳癌の組織標本において高レベルのCDCP1発現を示す腫瘍は，低レベルのCDCP1発現を示す腫瘍より高い増殖能を示すことが抗Ki-67抗体による免疫組織化学的検討によって示された．

つづいて200例の肺腺癌検体についてCDCP1の発現レベルと臨床的意義について検討したところ，CDCP1の発現レベルの高い症例は，relapse rate ($p < 0.0001$)，poor prognosis ($p < 0.0001$)，Ki-67 labeling index ($p < 0.0001$)およびリンパ節転移発生 ($p = 0.0086$)と有意な正の相関を示した．また，CDCP1高発現症例と低発現症例との間でdisease-free survival (DFS) ($p < 0.0001$) とoverall survival (OS) rates ($p < 0.0001$) について有意差が認められた．単変量および多変量解析において，CDCP1の発現がOSおよびDFSの独立した予後因子であった．

〔 総 括 〕

以上の結果，腫瘍におけるCDCP1の発現が，プロモーター領域のメチル化によって制御されていることが示された．また，CDCP1の発現は癌の予後予測に有用であることが示された．

論文審査の結果の要旨

造血幹細胞を含む種々の幹細胞で高発現するCDCP1は一部の腫瘍においても発現するが，その発現は細胞特異性である．CDCP1の発現調節機構および発現の臨床的意義について種々の細胞株や乳癌・肺腺癌の臨床検体を用いて検討した．CDCP1の転写開始部位付近には多くのCpGの塩基配列が局在しており，種々の細胞株および乳癌臨床検体においてCDCP1発現とプロモーター領域のメチル化について解析したところ，CpGモチーフはCDCP1の発現レベルが高い細胞株においてメチル化の割合が低く，CDCP1の発現レベルが低いものではメチル化の割合は高いことがわかった．また，乳癌および肺腺癌の組織標本において高レベルのCDCP1発現を示す腫瘍は，低レベルの発現を示す腫瘍より高い増殖能を示すことがわかった．肺腺癌検体についての解析では，CDCP1高発現が独立した予後不良因子であった．

以上の結果は，造血幹細胞を含む種々の幹細胞で高発現する遺伝子の腫瘍における発現調節機構の一端を解明し，その発現が臨床的にも重要な意義をもつことを示したものであり，学位に値するものと考える．