



Title	The Significance of PITX2 Overexpression in Human Colorectal Cancer
Author(s)	廣瀬, 創
Citation	大阪大学, 2011, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58968
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、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 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

【115】

氏名	ひろせ 創
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 24869 号
学位授与年月日	平成23年8月22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	The Significance of PITX2 Overexpression in Human Colorectal Cancer (大腸癌における PITX2 の過剰発現の意義)
論文審査委員	(主査) 教授 森 正樹 (副査) 教授 竹原 徹郎 教授 松浦 成昭

論文内容の要旨

[目 的]

先進諸国において癌は大きな問題となっている。日本においても癌は増加

傾向にあり、特に消化器癌の中でも大腸直腸癌は食生活の変化とともに欧米並みに増加してきている。そのため大腸直腸癌のメカニズムの解明と治療戦略の構築は我が国においても今まで以上に重要な課題となっている。現在のところ遺伝子レベルでの大腸癌の解明が進められており、そのうちの転写にかかわる因子も癌の進展、増殖にかかわる原因の一つと考えられている。Chromosome 4での転写に関連する悪性疾患の報告も多く存在するが、染色体4q25-q27に位置するpaired-like homeodomain familyに属する*PITX2*遺伝子は、プロラクチンの塩基性かつホルモン調節活性にかかわり、下垂体前葉の形成、左右非対称性器官の発生に転写因子として関与すると言われている。また*PITX2*は癌関連遺伝子である*c-myc*や*cyclinD1, D2*の上流に位置し、これらの遺伝子を制御する働きがすでに報告されていて、hypermethylationがあると予後不良との報告がホルモンレセプター陽性でリンパ節転移陰性の乳癌や、前立腺癌の術後再発予測因子としてあるものの、消化器癌や大腸癌での報告は未だされていない。我々は大腸癌において*PITX2*の発現の意義に関して明らかにすることを目的とし、以下の方法で検証した。

[方法]

まず5種類の大腸癌細胞株を用いて*PITX2*の発現を検証した。次に大腸癌の臨床サンプル92例を用いて*PITX2*のmRNAの発現を検証し、臨床病理学的因子との解析を行った。また大腸癌細胞株caco2, Lovoを用いて遺伝子導入、抑制実験を施行し、*PITX2*の発現がどのように大腸癌細胞の増殖能と浸潤能に影響を及ぼすのかを検証した。

[成績]

5種類の大腸癌細胞株に関してすべての細胞株において*PITX2*の発現を認めた。92例の大腸癌の臨床サンプルにおいて癌部のほうが非癌部より*PITX2*の発現が有意に高くなった($p=0.0471$)。臨床病理学的因子との相関を検討したところ、腫瘍の局在に関して、左側結腸で遺伝子の発現が高くなる傾向が認められたが、その他の因子との相関は見られなかった。また予後との相関を検証したところ、*PITX2*低発現群は高発現群と比べて有意に予後が悪くなる結果となった($p=0.0481$)。また多変量解析において*PITX2*遺伝子の発現がリンパ節転移の有無($p=0.043$)とともに独立予後因子となった($p=0.0455$)。さらに遺伝子抑制実験では大腸癌細胞株caco2において有意に細胞増殖能および浸潤能の上昇を認め、遺伝子導入実験においては、大腸癌細胞株Lovoにおい

て有意に細胞増殖能および浸潤能の低下を認めた。

[総括]

今回の研究によって*PITX2*の発現が大腸癌において初めて予後予測因子となりうるということが証明され、その発現が大腸癌において細胞増殖能と浸潤能に関与することが示された。今後この遺伝子により大腸癌の発癌や進展形式の同定、さらには新しい治療方法の開発の一助となることが期待される。

論文審査の結果の要旨

大腸癌において転写因子である*PITX2*の発現の意義に関して明らかにした内容である。92例の大腸癌の臨床サンプルにおいて癌部のほうが非癌部より*PITX2*の発現が有意に高くなった。また予後との相関を検証したところ、*PITX2*低発現群は高発現群と比べて有意に予後が悪くなる結果となった。また多変量解析において*PITX2*遺伝子の発現がリンパ節転移の有無とともに独立予後因子となった。遺伝子抑制実験では大腸癌細胞株caco2において有意に細胞増殖能および浸潤能の上昇を認め、遺伝子導入実験においては、大腸癌細胞株Lovoにおいて有意に細胞増殖能および浸潤能の低下を認めた。

今回の研究によって*PITX2*の発現が大腸癌において初めて予後予測因子となりうるということが証明され、その発現が大腸癌において細胞増殖能と浸潤能に関与することが示された。

以上の結果から、本申請者は博士(医学)の学位授与に値すると考えられる。