

Title	C4.4A is associated with tumor budding and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer
Author(s)	大城, 良太
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/59748
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >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

【13】

氏 名	大 城 良 太
博士の専攻分野の名称	博 士 (医学)
学 位 記 番 号	第 2 5 5 8 4 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 24 年 6 月 20 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科外科系臨床医学専攻
学 位 論 文 名	C4. 4A is associated with tumor budding and epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer (C4. 4A は大腸癌の budding と EMT に関連する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 森 正樹 (副査) 教 授 猪原 秀典 教 授 奥村 明之進

論 文 内 容 の 要 旨

〔 目 的 〕

転移遺伝子 C4. 4A は細胞膜に GPI アンカーを介して結合する膜蛋白であるが、その機能の多くは明らかではない。私達は、これまでに C4. 4A が大腸癌の浸潤先進部の細胞膜に発現することを見出し血行性転移と関連することについて報告してきた。一方、tumor budding は同じく大腸癌の先進部に特徴的な病理学的所見であり、リンパ節転移、脈管侵襲との関わりが知られている。本研究では、大腸癌の先進部における C4. 4A 発現と tumor budding の関係を調べ、更に C4. 4A の機能について明らかとすることを目的とした。

〔 方法ならびに成績 〕

[方法] 大腸癌 213 例の手術組織サンプルを使用し、HE 染色、免疫組織染色を行ない、tumor budding, C4. 4A 発現を評価した。また、上皮間葉転換 (epithelial mesenchymal transition: EMT) 関連因子である β カテニン、E カドヘリン、増殖マーカー Ki-67 について免疫組織染色を行なった。細胞実験では C4. 4A のノックダウン、強制発現系を構築し細胞増殖・浸潤能、細胞形態について調べ、qRT-PCR 法で C4. 4A、と EMT 関連因子 (E カドヘリン、N-カドヘリン、ビメンチン) の mRNA 発現量を定量した。
[結果] Tumor budding の個数は、進行大腸癌 (T2-4, n = 126) において、 3.66 ± 5.66 個で、S M 癌 (T1, n=87) の 1.75 ± 2.78 個よりも有意に多かった。C4. 4A 陽性の進行大腸癌は、tumor budding は 9.45 ± 5.83 個であったのに対し、C4. 4A 陰性大腸癌では 1.60 ± 3.93 個と C4. 4A 陽性群で有意に多かった。また、進行大腸癌で C4. 4A 陽性率と budding の個数とは明確な相関を認めた。多変量解析では、C4. 4A が予後因子として tumor budding より優れていることがわかった。続いて C4. 4A と細胞増殖との関連をみるために Ki-67 と C4. 4A を免疫組織染色で比較したが関連性を認めなかった。大腸癌細胞 HCT116 と DLD1 を用いた細胞実験では、C4. 4A レベルは、細胞増殖能には関連を認めなかったが、細胞浸潤能では有意な関連性を認めた。更に C4. 4A をノックダウンした細胞では、細胞形態が紡錘形から円形に変化し、互いに接着し上皮性の性質を帯び、qRT-PCR 法によって C4. 4A mRNA が EMT マーカーである N-カドヘリン、ビメンチンと相関し、E-カドヘリンと逆相関する結果が得られた。大腸癌手術標本の免疫組織染色においても、癌の浸潤先進部における C4. 4A 発現と E カドヘリンの減弱、及び β カテニンの増強と有意に相関を認めた。

〔 総 括 〕

大腸癌の浸潤先進部の C4. 4A 発現と tumor budding とはよく相関していた。予後解析では C4. 4A が tumor budding より優れた予後因子であることがわかった。C4. 4A が大腸癌の EMT 化を促進し細胞浸潤能亢進させることで、tumor budding を増加させる可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

〔 目 的 〕

転移遺伝子 C4. 4A は細胞膜に GPI アンカーを介して結合する膜蛋白であるが、その機能の多くは明らかではない。C4. 4A が大腸癌の浸潤先進部の細胞膜に発現することを見出し血行性転移と関連することについて報告してきた。一方、tumor budding は同じく大腸癌の先進部に特徴的な病理学的所見であり、リンパ節転移との関わりが知られている。本研究では、大腸癌の先進部の C4. 4A 発現と tumor budding の関係を調べ、更に C4. 4A の機能について明らかとすることを目的とした。

〔 方法成績 〕

[方法]大腸癌213例の手術組織を使用し、tumor budding, C4.4A発現を評価した。

[結果]Tumor buddingの個数は、C4.4A陽性群のT2以深大腸癌で9.45個に対し、C4.4A陰性群では1.6個でC4.4A陽性群で有意に多かった。また、進行大腸癌でC4.4A陽性率buddingの個数とは明確な相関を認めた。多変量解析では、C4.4A因子が独立予後因子となった。細胞実験では、C4.4Aは細胞浸潤能で有意な関連を認めた。更にC4.4Aを抑制した細胞では、細胞形態が紡錘形から円形に変化し、互いに接着し上皮性の性質を帯び、C4.4AmRNAがEMTマーカーに相関する結果が得られた。大腸癌免疫組織染色においても、C4.4AとEMTマーカーと有意に相関を認めた。

〔 総 括 〕

大腸癌の浸潤先進部のC4.4A発現とtumor buddingとはよく相関していた。C4.4Aが大腸癌のEMT化を促進し細胞浸潤能亢進させることで、tumor buddingを増加させる可能性が示唆された。

学位に値するものと認める。