



Title	S100A4 accelerates the proliferation and invasion of endometrioid carcinoma and is associated with the "MELF" pattern
Author(s)	田原, 紳一郎
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/61547
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	田原 紳一郎
論文題名 Title	S100A4 accelerates the proliferation and invasion of endometrioid carcinoma and is associated with the “MELF” pattern (S100A4は子宮内膜癌の増殖と浸潤を促進し、MELFパターンと関連する)
論文内容の要旨 〔目 的(Purpose)〕 子宮内膜癌は子宮体癌で最も多い組織型であり、予後良好なものから不良なものまで幅広く見られるが、その多様性を決定する因子は不明な点が多い。S100A4は転移能の高い癌、癌の中でも悪性度の高い部位で過剰発現しており、腫瘍の進展に有用なマーカーとなることが種々の臓器で報告されているが、子宮体癌においては詳細に検討されているとは言い難い。今回、子宮内膜癌培養細胞株HEC1Bをがん幹細胞マーカーALDHの活性が高い細胞群と低い細胞群にsortingし、ショットガンプロテオミクス解析を行ったところ、ALDHの活性が高い細胞ではS100A4の発現も高いことが分かった。本研究は、子宮内膜癌において、がん幹細胞とされるALDH陽性細胞で高発現するS100A4の役割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)〕 ゲノム編集技術であるCRISPR/Cas9システムを用いてHEC1BのS100A4をノックアウトすることにより、子宮内膜癌におけるS100A4の役割を解析した。ノックアウト細胞は増殖能が低下しており、<i>In vitro</i> matrigel invasion assayで検討した結果、浸潤能も低下していた。これらよりS100A4が子宮内膜癌の増殖及び浸潤に必要であることが分かった。イムノブロットングではS100A4ノックアウト細胞で細胞増殖に寄与するAKTのリン酸化が低下していた。またゼラチンザイモグラフィ法では、S100A4ノックアウト細胞で細胞外に分泌されるmatrix metalloproteinase-2 (MMP2)の量が減少していた。さらに、子宮内膜癌のヒト病理組織標本（手術症例）を用いて免疫組織化学染色を行い、S100A4の腫瘍組織内での発現量と陽性率をスコア化し検討したところ、組織学的グレードG3（低分化型）では、G1（高分化型）、G2（中分化型）に比較してS100A4の発現は弱く、S100A4は高～中分化の子宮内膜癌でよく発現していることが分かった。G1の症例において、1/2以上の筋層浸潤やリンパ管侵襲を伴う症例ではスコアが有意に高値となった。さらに、子宮内膜癌の浸潤能と相関することが知られているMELF (microcystic, elongated and fragmented) パターンを有する症例では突出して高いスコアが得られた。 〔総 括(Conclusion)〕 子宮内膜癌においてS100A4はAKTのリン酸化を介して増殖と、MMP2の分泌を介して浸潤と関わる。また高分化子宮内膜癌の病理組織検体において、S100A4の発現は浸潤能（筋層浸潤及びリンパ管侵襲の頻度）と相関し、さらにMELF patternの頻度とS100A4の発現量にも強い相関が見られた。以上より、S100A4の高発現が子宮内膜癌の増殖及び浸潤に関わることに加え、MELFという特定の組織学的所見に関わっていることが分かった。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 田原 紳一郎			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	森井 英一
	副 査	大阪大学教授	木本 正
	副 査	大阪大学教授	野々村 祝夫
論文審査の結果の要旨 S100A4は癌の浸潤、転移と相関するマーカーとして知られる分子である。本研究では、新規ゲノム編集技術であるCRISPR/Cas9システムを用いて子宮内膜癌培養細胞株HEC-1BのS100A4をノックアウトすることにより、子宮内膜癌におけるS100A4の役割を解析した。ノックアウト細胞は増殖能、浸潤能の低下を認めた。またゼラチンザイモグラフィ法では、ノックアウト細胞で細胞外に分泌されるMMP2の量が減少していた。さらに、子宮体癌のヒト病理組織標本を用いて免疫組織化学染色を行い、S100A4の腫瘍組織内での発現量と陽性率をスコア化し検討した。組織学的グレードG1の症例において1/2以上の筋層浸潤やリンパ管侵襲を伴う症例ではスコアが有意に高値となった。また、子宮内膜癌の浸潤能と相関することが知られているMELF (microcystic, elongated and fragmented) パターンを有する症例で突出して高いスコアが得られた。以上より、子宮内膜癌においてS100A4はMMP2を介して癌の浸潤を促進し、また浸潤能の強い組織型ではS100A4の発現も強いことが示された。以上の研究は学位に値すると考える。			