The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Clinical Significance of Histone Demethylase NO66 in Invasive Colorectal Cancer
Author(s)	西沢, 佑次郎
Citation	大阪大学, 2018, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/69427
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

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）		西沢　佑次郎	
論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	森　正樹
	副　査	大阪大学教授	高井　章一
	副　査	大阪大学教授	野々村　祝夫

論文審査の結果の要旨

近年、エピジェネティック制御が癌に対する治療戦略の一つとして注目されているが、エピジェネティックのターゲットは多岐に及ぶため、創薬においては癌を選択的に阻害する事が望まれる。

本研究では、ヒストン脱メチル化酵素の一つであるNO66に注目し、大腸癌切除検体におけるNO66の発現および臨床情報を解析し、癌組織においてNO66が高発現であった患者群は低発現であった患者群に比して有意にリンパ管浸潤・静脈浸潤・リンパ節転移が多く、無再発生存期間と全生存期間が短い事を示した。また、大腸癌細胞株においてNO66が癌細胞の増殖能亢進・遊走能亢進・抗アポトーシスに大きく寄与する事を明らかにした。

これらの結果は、大腸癌症例においてNO66の発現が予後予測のためのバイオマーカーとして有用であり、NO66が新たなエピゲノムの創薬ターゲットとして有用である可能性を示唆している。

以上より、本研究は博士（医学）の学位授与に値するものと認める。

論　文　内　容　の　要　旨

Synopsis of Thesis

氏　名 Name	西沢　佑次郎
論文題名 Title	Clinical Significance of Histone Demethylase *NO66* in Invasive Colorectal Cancer （大腸癌におけるヒストン脱メチル化酵素*NO66*の臨床的意義の検討）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、エピジェネティック制御が癌に対する治療戦略の一つとして注目されているが、エピジェネティックのターゲットは多岐に及ぶため、創薬においては癌を選択的に阻害する事が望まれる。我々はヒストン脱メチル化酵素であるNO66に注目し、大腸癌におけるNO66の臨床病理学的意義を明らかにするとともに、NO66の大腸癌悪性化に関わるメカニズムを明らかにするべく研究を行った。

〔対象と方法（Methods）〕

当院で2007年から2009年の間に手術を施行した大腸癌症例 全114例に対して免疫組織化学染色を施行した。また、NO66が大腸癌細胞の悪性化に与える影響を明らかにするため、in vitroでのNO66ノックダウンまたは強制発現下におけるNO66の機能解析（Proliferation assay, Migration assay, Apoptosis assay, Cell cycle analysis）を施行した。

〔結果（Results）〕

大腸癌臨床検体の免疫組織化学染色では、NO66は癌に特異的に発現していた。また、NO66高発現群において有意にリンパ管浸潤($p = 0.047$)、静脈浸潤($p = 0.033$)、リンパ節転移($p = 0.015$)が多く、臨床病期も進行していた($p = 0.0044$)。全生存期間に対する多変量解析の結果、NO66の発現が大腸癌の全生存期間に対する独立した予後規定因子の一つである事が示された($p = 0.0346$)。In vitroにおける機能解析の結果、NO66が大腸癌細胞の増殖能亢進・遊走能亢進・抗アポトーシスに大きく寄与する事が明らかとなった。

〔総括(Conclusion)〕

ヒストン脱メチル化酵素NO66が大腸癌の悪性化に関わり、予後規定因子の一つとなる事が明らかになった。NO66が、新たなエピゲノムの創薬ターゲットとして有用である事が示唆された。