



Title	Dipeptidyl Peptidase 9 Increases Chemoresistance and is an Indicator of Poor Prognosis in Colorectal Cancer
Author(s)	笹生, 和宏
Citation	大阪大学, 2020, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/77598
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	笹生 和宏
論文題名 Title	Dipeptidyl Peptidase 9 Increases Chemoresistance and is an Indicator of Poor Prognosis in Colorectal Cancer (ジペプチジルペプチターゼ9は大腸癌の予後不良の指標であり、化学療法の抵抗性を高める)
論文内容の要旨	
〔目 的(Purpose)〕 がん細胞株は増殖能を獲得した比較的均一な細胞であり、現代の基礎研究において広く用いられているが、生体内の多様性を示すがんとは異なった存在であることが知られている。我々は先行研究において、がんの多様性を保持したまま細胞培養を行う初代培養法を確立し、初代培養法にて得られた細胞をisolated tumor derived Cancer Cells (iCC)と名付けた。この臨床検体から樹立された初代培養細胞については、少数例での検討ではあるが、in vitroにおける薬剤の感受性評価結果が臨床の経過を反映しており、より臨床の大腸癌に近いマテリアルであると考えている。一方で、これまで大腸癌の治療成績向上を目的として、様々なバイオマーカーによる診断や予後の予測が研究されてきている。本研究では、初代培養細胞(iCC)は癌細胞がenrichされていると考えていることから、大腸癌由来のiCCを用いることで、これまでに報告されていない大腸癌の予後と関連のある遺伝子を同定し、その役割を解明することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 iCC 7検体と正常腸管上皮細胞 3検体について、cDNAマイクロアレイ解析(Agilent SurePrint G3 Human GE)を行い、有意な発現差をもつ遺伝子に関して検討した。その結果、dipeptidyl peptidase 9 (DPP9) がiCCにおいて特異的かつ高く発現していることがわかった($P < 0.001$, Student's t-test)。DPP9はdipeptidyl peptidase IV (DPP IV) familyに分類される酵素であるが、大腸癌における機能に関しては未だ十分に解明されていない。2009年から2013年に大阪国際がんセンターにおいて外科的切除が行われた大腸癌の196症例を対象として、DPP9の発現と臨床病理学的因子、大腸癌患者の予後との関連について、retrospectivelyに検討した。手術切除された大腸癌組織より抽出したRNAを用いて、DPP9/GAPDH mRNA発現比の中央値でDPP9低発現群(97例)、DPP9高発現群(99例)に分類した。全生存期間に関して、DPP9高発現群は有意に死亡が多く($P = 0.004$, log-rank test)、多変量解析でもDPP9高発現群は独立した予後不良因子であった($P = 0.017$, Cox proportional hazards regression model)。 次に大腸癌細胞株であるRKOとDLD1において、siRNAおよびshRNAを用いたDPP9抑制による増殖能の変化(Cell Counting Kit-8を用いて細胞数を算定)を検討したところ、両細胞株においてDPP9抑制により増殖能は有意に抑制された($P < 0.05$を有意、Wilcoxon rank sum test、以下同様)。さらにDPP9 familyの阻害剤の中で比較的DPP9を強く抑制するtalabostat、および糖尿病の治療薬として既に臨床で用いられているvildagliptinという2種類のDPP9阻害剤の大腸癌細胞株、iCCに対する影響を検討したところ、RKOではtalabostatにより細胞の増殖能が有意に抑制された。また、大腸癌治療で用いられる抗癌剤であるirinotecan(CPT-11)とoxaliplatin(L-OHP)の薬剤感受性についても評価を行なった。さらに、talabostatは、RKO、DLD1およびiCCにおいてCPT-11の抗癌剤感受性を有意に増強させた。L-OHPにおいては、RKOおよびiCCでのみ、抗癌剤感受性の有意な増強を確認できた。vildagliptinは、RKO、DLD1およびiCCにおいて有意にCPT-11の作用を増強し、RKOおよびiCCでL-OHPの感受性を有意に増強させた。 〔総 括(Conclusion)〕 DPP9の高発現は大腸癌における独立した予後不良因子であり、DPP9を抑制することで、大腸癌細胞の増殖能の低下および薬剤感受性の増強を認めた。また、糖尿病の治療薬として用いられているDPP9 familyの阻害剤は抗癌剤の作用を増強させることが示され、drug repositioningによる創薬の可能性が示唆された。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 笹生和宏			
論文審査担当者		(職)	氏 名
	主 査	大阪大学教授	江口 英利
	副 査	大阪大学教授	蘭 池 章
	副 査	大阪大学教授	早 島 晴 彦
論文審査の結果の要旨 本研究では、大腸癌由来の初代培養細胞（iCC）を用いることで、これまでに報告されていない大腸癌の予後と関連のある遺伝子を同定し、その役割を解明することを目的とした。cDNAマイクロアレイ解析(Agilent SurePrint G3 Human GE)の結果、dipeptidyl peptidase 9（DPP9）がiCCにおいて特異的かつ高く発現していることがわかった。DPP9はdipeptidyl peptidase IV (DPPIV) familyに分類される酵素であるが、大腸癌における機能に関しては未だ十分に解明されておらず、大腸癌との関連を検討した。その結果、DPP9の高発現は大腸癌における独立した予後不良因子であり、DPP9を抑制することで、大腸癌細胞の増殖能の低下および薬剤感受性の増強を認めた。また、糖尿病の治療薬として用いられているDPPIV familyの阻害剤は抗癌剤の作用を増強させることが示された。 本研究はAnnals of Surgical Oncologyに掲載され、学位の授与に値すると考える。			