

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1542</b> 号	氏名	馬 貝 貝
審査委員	主査 金山 博臣 副査 安友 康二 副査 片桐 豊雅		

題目 TIMP1 Promotes Cell Proliferation and Invasion Capability of Right-sided Colon Cancers via the FAK/Akt Signaling Pathway (右側大腸癌では TIMP1 が FAK/Akt シグナル経路を介して細胞増殖活性及び浸潤能を促進する)

著者 Beibei Ma, Hiroyuki Ueda, Koichi Okamoto, Masahiro Bando, Shota Fujimoto, Yasuyuki Okada, Tomoyuki Kawaguchi, Hironori Wada, Hiroshi Miyamoto, Mitsuo Shimada, Yasushi Sato, Tetsuji Takayama  
 令和4年発行 Cancer Science 誌に掲載予定  
 (主任教授 高山 哲治)

要旨 大腸癌は世界的に癌関連死亡率の上位を占めており、予後の改善が求められている。早期大腸癌の予後は良好であるが、切除不能進行・再発大腸癌の予後は不良である。このうち、とくに右側大腸癌の予後は左側大腸癌に比べて予後不良であるが、その詳細な機序は不明である。そこで申請者らは、左右大腸癌よりオルガノイドを樹立し、それぞれの細胞増殖活性や転移浸潤能を直接比較検討した。また、左右大腸癌の遺伝子発現を網羅的に解析し、右側大腸癌の細胞内シグナル伝達の特徴を明らかにするとともに、The Cancer Genome Atlas (TCGA)の public database を用いて得られた結果を検証した。なお、左右大腸癌オルガノイドは、条件を揃えるために最も一般的な RAS・BRAF 変異(-)、p53 変異(+)を各4例ずつ用いた。得られた結果は以下のごとくである。

1. 左右大腸癌の細胞増殖活性を CellTiter-Glo assay により比較検討したところ、右側大腸癌では左側大腸癌に比べて有意に高い活性を示した。同様に、右側大腸癌は左側大腸癌に比べて、有意に高い浸潤能を示した。
2. 細胞増殖活性や浸潤能に関連する 30 経路、184 遺伝子の発現を real-time PCR により調べたところ、右側大腸癌では TIMP1 の発現が最も亢進していた。
3. 左右大腸癌オルガノイドに TIMP1 shRNA レンチウイルスを導入したところ、右側大腸癌では細胞増殖活性及び浸潤能が有意に抑制されたが、左側大腸癌はいずれも変化しなかった。右側大腸癌のノックダウン細胞では、TIMP1 の下流の FAK/Akt 経路のリン酸化蛋白質の発現がいずれも有意に抑制されていた。
4. 左右大腸癌オルガノイドに FAK 及び Akt 選択的阻害剤を添加したところ、右側大腸癌で細胞増殖活性や浸潤能は有意に抑制された。
5. TCGA database を用いて 587 例の大腸癌症例を解析したところ、右側大腸癌では TIMP1 発現が有意に高く、TIMP1 高発現群では低発現群に比べて生存期間が有意に短かった。

以上より、右側大腸癌では左側大腸癌に比べて TIMP1 発現が高く、TIMP1/FAK/Akt 経路の活性化を介して細胞増殖活性及び浸潤能が有意に亢進し、予後不良となる機序が想定された。本研究は右側大腸癌の増殖や浸潤経路を明らかにし、今後の治療薬開発やバイオマーカーの開発に寄与するところが大きく、学位授与に値すると判定した。