

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1552 号	氏名	和田 浩典
審査委員	主査 島田 光生 副査 安友 康二 副査 石澤 啓介		

題目 Resveratrol inhibits development of colorectal adenoma via suppression of LEF1; comprehensive analysis with connectivity map

(Resveratrol は LEF1 を抑制することで大腸腺腫の発生を抑制する ; connectivity map を用いた網羅的解析)

著者 Hironori Wada, Yasushi Sato, Shota Fujimoto, Koichi Okamoto, Masahiro Bando, Tomoyuki Kawaguchi, Hiroshi Miyamoto, Naoki Muguruma, Katsuhisa Horimoto, Yui Matsuzawa, Michihiro Mutoh, Tetsuji Takayama
 令和 4 年 12 月発行 Cancer Science 第 113 巻第 12 号 4374 ページから 4384 ページに発表済 (2022 年 9 月 9 日オンライン発行)
 DOI: 10.1111/cas.15576
 (主任教授 高山 哲治)

要旨 大腸癌の死亡率は欧米を中心に依然高く、我が国においても癌死亡原因の第 2 位であり、有効な予防法の確立が急務である。大腸癌の予防においては、前癌病変である腺腫に対する薬剤の抑制効果を調べる化学予防の臨床試験が行われ、アスピリンや非ステロイド性消炎鎮痛薬などの腺腫に対する抑制効果が報告されているが、未だ承認された薬剤はない。

申請者らは、大腸腺腫患者 3 例より腺腫と正常組織を生検採取し、DNA マイクロアレイ解析を行い遺伝子発現プロファイルより腺腫に特異的な遺伝子シグネチャーを作成した。次に米国 FDA が既に承認した 1309 種類の薬剤によるヒト全ゲノム遺伝子発現に対する効果をデータベース化した connectivity map を用いて、腺腫の遺伝子シグネチャーを打ち消す化合物をランキングし、副作用

が少なく、長期間経口投与可能な薬剤 15 種類に絞り込んだ。大腸腺腫患者より腺腫及び正常組織のオルガノイドを樹立し、15 種類の薬剤の抑制効果を検討した。

得られた結果は以下のとおりである。

1. Resveratrol が腺腫に対して最も強い抑制効果を示した。
2. 家族性大腸腺腫症のモデルマウスに resveratrol を 8 週間投与して小腸/大腸における腺腫数を評価したところ、治療群では有意に抑制された。
3. Azoxymethane 誘導大腸発癌ラットモデルに resveratrol を 16 週間投与したところ、治療群における腺腫数は有意に抑制された。
4. Resveratrol の腺腫抑制機序解明のため、ラット治療群と対照群の腺腫の遺伝子発現プロファイルを調べたところ、大腸腫瘍に関わる 35 個の遺伝子が抽出され、このうち *LEF1* 遺伝子の発現が最も強く抑制されていた。
5. 腺腫オルガノイドに resveratrol を添加したところ、*LEF1* 発現が有意に低下するとともに *MYC* 発現も有意に低下した。

以上より、resveratrol は Wnt シグナルの下流に位置する *LEF1* 遺伝子発現を低下させることにより大腸腺腫の発生を抑制することが示唆された。本研究は、大腸癌予防薬を抽出した drug repositioning 研究であり、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。