

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1595 号	氏名	川口 智之
審査委員	主査 島田 光生 副査 安友 康二 副査 常山 幸一		

題目 Lansoprazole inhibits the development of sessile serrated lesions by inducing G1 arrest via Skp2/p27 signaling pathway

(Lansoprazole は Skp2/p27 シグナル伝達経路を介して G1 期停止を誘導し sessile serrated lesions の発生を抑制する)

著者 Tomoyuki Kawaguchi, Koichi Okamoto, Shota Fujimoto, Masahiro Bando, Hironori Wada, Hiroshi Miyamoto, Yasushi Sato, Naoki Muguruma, Katsuhisa Horimoto, Tetsuji Takayama

2023 年 11 月 22 日発行

Journal of Gastroenterology 第 59 巻第 1 号 11 ページから 23 ページに発表済

DOI : 10.1007/s00535-023-02052-0

(主任教授 高山 哲治)

要旨 大腸癌の死亡率は本邦をはじめ諸外国において上位を占め、有効な予防法の確立が急務である。大腸癌は、主に前癌病変である腺腫から発生すると考えられてきたが、近年、sessile serrated lesion (SSL) から発生する serrated-neoplasia pathway が明らかにされ、全大腸癌の 15~30% を占めている。大腸腺腫を標的とした大腸癌の予防研究ではアスピリンなどの有効性が報告されているが、SSL を標的とした予防研究は報告されていない。一方、近年、米国食品医薬局承認の 1309 種類の薬剤の全ゲノム遺伝子発現に対する効果を調べてデータベース化した Connectivity Map (CMAP) を用いて、各疾患の治療薬の開発が行われている。また、

オルガノイド培養技術が開発され、SSL に対する *in vitro* の薬剤評価が可能となった。

そこで申請者らは、これらの技術を応用して前癌病変である SSL を標的とした大腸癌予防薬を探索した。

得られた結果は以下の通りである。

1. 大腸正常粘膜および SSL のマイクロアレイ解析により SSL に特異的な遺伝子シグネチャーを作製し、CMAP 解析により予防に有効な薬剤を網羅的に解析して 17 種類の大腸癌予防候補薬を選択した。
2. 内視鏡下に生検採取した SSL 組織から SSL オルガノイドを樹立し、各予防候補薬を添加して細胞増殖活性を評価したところ、*lansoprazole* が最も低い IC50 を呈した。
3. 重度免疫不全 NOG マウスの腸管内へ SSL オルガノイドを同所移植するモデルマウスを作成し、経時的な腫瘍の増大を確認するとともに、*lansoprazole* の連日経口投与による腫瘍の増殖抑制効果を確認した。
4. SSL オルガノイドを用いて *lansoprazole* の増殖抑制機序を検討し、*lansoprazole* は *Skp2* の発現低下を介して *p27* の発現を上昇させ、G1 期停止により SSL の増殖を抑制すると考えられた。

以上より、*lansoprazole* は *Skp2/p27* シグナル伝達経路を介した G1 期停止により SSL の増殖を抑制することから、SSL の予防薬として有用であることが示唆された。本研究は、今後の大腸癌予防の発展に大きく寄与するものであり、学位授与に値すると判定した。