



北海道公立大学法人
札幌医科大学
Sapporo Medical University

SAPPORO MEDICAL UNIVERSITY INFORMATION AND KNOWLEDGE REPOSITORY

Title 論文題目	ST6GALNAC1 plays important roles in enhancing cancer stem phenotypes of colorectal cancer via the PI3K/AKT pathway. (ST6GALNAC1 は PI3K/AKT 経路を介して大腸癌幹細胞の特性発現に重要な役割を果たす)
Author(s) 著者	小川, 宰司
Degree number 学位記番号	甲第 2885 号
Degree name 学位の種別	博士 (医学)
Issue Date 学位取得年月日	2016-03-31
Original Article 原著論文	
Doc URL	
DOI	
Resource Version	

学位論文の内容の要旨

報告番号	甲第 2885 号	氏名	小川 宰司
論文題名			
ST6GALNAC1 plays important roles in enhancing cancer stem phenotypes of colorectal cancer via the PI3K/AKT pathway. (ST6GALNAC1 は PI3K/AKT 経路を介して大腸癌幹細胞の特性発現に重要な役割を果たす)			
研究目的			
近年、癌の再発や転移・治療抵抗性の一因として癌幹細胞が関与していると考えられている。本研究は手術検体より初代培養した大腸癌細胞を用い、大腸癌幹細胞の分離と大腸癌幹細胞に特異的な遺伝子もしくは抗原を特定し、幹細胞性維持機構の解明ともに臨床への応用を目的とする。			
研究方法			
①sphere 培養法、フローサイトメトリー(Aldefluor 法)による大腸癌幹細胞の分離。 ②DNA microarray 解析により大腸癌幹細胞特異的な遺伝子をスクリーニングする。 ③特異的遺伝子の抑制または過剰発現による造腫瘍能、薬剤耐性の変化を検証する。 ④特異的遺伝子の癌幹細胞性維持機構への関与につき解明を行う。			
研究成績及び考察			
DNA microarray 解析により、癌幹細胞に有意に高く発現している遺伝子候補を同定し、そのうち ST6GALNAC1 遺伝子に注目した。ST6GALNAC1 は主に腺癌の腫瘍抗原である STn 抗原産生に関わる酵素遺伝子であり、RT-PCR の結果では非癌幹細胞・正常大腸粘膜にはその発現を認めず特異的遺伝子と考えられた。一方で ST6GALNAC1 のノックダウンにより有意な造腫瘍能の低下(<i>in vitro</i> , <i>in vivo</i>)を認め、過剰発現では有意な造腫瘍能の上昇(<i>in vitro</i>)と抗癌剤への耐性が確認された。幹細胞遺伝子の発現に着目すると、過剰発現株で多分化能維持に関与する Nanog、POU5F1(Oct3/4)の発現が有意に上昇していることが確認され、ST6GALNAC1 が大腸癌における癌幹細胞性の獲得に関与していると考えられた。さらなる解析として転写シグナルへの関与につき実験を行ったところ、STn 抗原が細胞内において			
PI3K/AKT 経路に働き AKT のリン酸化を促すことにより転写活性が起こっている			

ことが確認された。また、その後の研究により STn 抗原は PI3K/AKT 経路に単独では作用せず、糖鎖結合型レクチンの一つであり腫瘍進展に関与する galectin-3 と結合し galectin-3 によるシグナル活性化の調節に関与している可能性が示唆された。

結論

大腸癌における ST6GALNAC1(STn 抗原)の発現は PI3K/AKT 経路の活性化により幹細胞遺伝子の転写亢進を促し、癌幹細胞としての性質を発現させると考えられた。STn 抗原は細胞膜にも発現することから、大腸癌幹細胞標的治療の候補になりうると考えられた。

論文審査の要旨及び担当者

(平成 28 年 3 月 31 日授与)

報告番号	甲第 2885 号	氏名	小川 宰司
論文審査 担当者	主査 教授 竹政 伊知朗	副査 教授 鳥越 俊彦	
	委員 教授 加藤 淳二	委員 准教授 水口 徹	

論文題名	<p>ST6GALNAC1 plays important roles in enhancing cancer stem phenotypes of colorectal cancer via the PI3K/AKT pathway. (ST6GALNAC1 は PI3K/AKT 経路を介して大腸癌幹細胞の特性発現に重要な役割を果たす)</p>
結果の要旨	<p>本研究は大腸癌手術検体より初代培養し新規樹立した細胞株を用いて、癌幹細胞特異的遺伝子の検索とその機能的関係について研究したものである。スフィア培養法およびアルデフロー法による癌幹細胞分離を行い、癌幹細胞優位に発現する遺伝子のマイクロアレイ解析から癌幹細胞特異的遺伝子である ST6GALNAC1 を特定した。ST6GALNAC1 の詳細な機能は解明されていないが、その発現の程度は再発や転移、生存期間に影響していた。本研究では、ST6GALNAC1 を過剰発現させることにより、大腸癌細胞に癌幹細胞様の特性獲得が起こることを発見した。さらに、そのメカニズムとして ST6GALNAC1 により産生される STn 抗原が細胞内においてレクチンファミリーの 1 つである galectin-3 との相互作用により、PI3K/AKT 経路を介した多能性遺伝子の転写亢進によるものであることを示した。これは、ST6GALNAC1 が大腸癌幹細胞の特性発現に重要な役割を果たすとともに、将来的に大腸癌を始めとした腺癌の癌幹細胞治療のターゲットとして応用可能なことを示唆するものであった。</p> <p>以上の研究の質疑応答結果をふまえ、4 名の審査員から本論文は医学博士の論文に値すると評価された。</p>