

平成30年 3月

森尾慶子 学位論文審査要旨

主 査 梅 北 善 久
副主査 藤 原 義 之
同 磯 本 一

主論文

Expression of doublecortin and CaM kinase-like-1 protein in serrated neoplasia of the colorectum

(大腸鋸歯状腫瘍におけるダブルコルチン及びCaMキナーゼ様1蛋白の発現)

(著者：森尾慶子、八島一夫、田本明弘、細田康平、山本宗平、岩本拓、上田直樹、池淵雄一郎、河口剛一郎、原田賢一、村脇義和、磯本一)

平成30年 Biomedical Reports 8巻 47頁～50頁

参考論文

1. Association of clinical features with human leukocyte antigen in Japanese patients with ulcerative colitis

(日本人の潰瘍性大腸炎患者におけるヒト白血球抗原と臨床的特徴の関連)

(著者：岩本拓、八島一夫、森尾慶子、上田直樹、池淵雄一郎、河口剛一郎、原田賢一、磯本一)

平成30年 Yonago Acta Medica 掲載予定

学 位 論 文 要 旨

Expression of doublecortin and CaM kinase-like-1 protein in serrated neoplasia of the colorectum

(大腸鋸歯状腫瘍におけるダブルコルチン及びCaMキナーゼ様1蛋白の発現)

大腸癌の多くはadenoma-carcinoma sequence (ACS) の経路で発生するが、近年大腸鋸歯状病変を介した発癌経路 (serrated pathway) が注目されており、その多くはCpG island methylator phenotype (CIKP) 陽性、或いはMicrosatellite instability (MSI) 陽性の大腸癌へ進展すると考えられている。Doublecortin and CaM kinase-like-1 protein (DCLK1) は微小管形成に関わる蛋白であり、細胞の分化、増殖及びアポトーシスにおいて重要な役割を果たしている。近年、DCLK1は正常組織の幹細胞と腫瘍幹細胞とを区別できるマーカーとなる可能性が示され、大腸癌の発生と進展に関与することも報告されている。しかしながら、大腸鋸歯状病変におけるDCLK1発現についての報告はない。今回、著者らはserrated pathwayにおけるDCLK1の役割を明らかにすることを目的にした。

方 法

内視鏡的切除された大腸鋸歯状病変62例を検討した。内訳は、goblet cell-rich type hyperplastic polyp (GCHP) 7例、microvesicular type hyperplastic polyp (MVHP) 13例、traditional serrated adenoma (TSA) 16例、sessile serrated adenoma/polyp (SSA/P) 26例である。比較対照を、1 cm以上の非鋸歯状腺腫20例、腺腫内癌20例、腺腫成分を伴わない早期癌 (純粹癌) 18例とした。免疫組織化学にてDCLK1陽性細胞の割合と染色強度を点数化し、消失・低発現群と高発現群に分類し、臨床病理学的背景 (年齢、性別、組織型、腫瘍径、部位、肉眼型、深達度、脈管侵襲) との関連を検討した。

結 果

DCLK1高発現の頻度は、HP20.0% (MVHP23.1%、GCHP14.3%)、TSA37.5%、SSA/P7.7%、非鋸歯状腺腫80.0%、腺腫内癌75.0%、純粹癌50.0%であった。DCLK1消失・低発現は、非鋸歯状腺腫、腺腫内癌と比較してHP ($p<0.0001$)、TSA ($p<0.005$)、SSA/P ($p<0.00001$)、純粹癌 ($p<0.04$) で高頻度であった。また、SSA/PはTSAに比べDCLK1消失・低発現の頻度が高かった ($p<0.05$)。非鋸歯状腺腫は鋸歯状病変と比較してDCLK1高発現の頻度が高く ($p=0.01$)、

腺腫内癌は純粋癌と比較してDCLK1高発現の頻度が高い傾向にあった ($p=0.10$)。臨床背景とDCLK1発現に有意な関連は認めなかった。

考 察

DCLK1は消化器やその他の癌で腫瘍幹細胞マーカーと報告され、その過剰発現が確認されている。DCLK1の過剰発現は癌だけでなく、バレット食道、大腸腺腫といった前癌病変においても報告されている。また、大腸癌、大腸腺腫で過剰発現が報告されているが、serrated pathwayの初期病変において報告はされていない。本研究では、鋸歯状病変は非鋸歯状病変と比較してDCLK1高発現の頻度が低下していた。Serrated pathwayではゲノムワイドなDNAメチル化が存在することが知られており、DCLK1もプロモーター領域のメチル化により影響を受けるとされている。プロモーター領域のメチル化は、一般に転写抑制及び遺伝子機能の低下または消失に関連するため、鋸歯状病変でDCLK1発現低下を示したと推察される。従って、serrated pathwayにおいてDCLK1はACSと異なる役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、DCLK1陰性・低発現の頻度はTSA (62.5%) と比較してSSA/P (92.3%) で有意に高く、両病変は同じ鋸歯状病変ではあるが、異なる分子機能を有していることが示唆された。純粋癌におけるDCLK1の消失・低発現は、非鋸歯状腺腫及び腺腫内癌と比較した場合に高頻度であったことから、純粋癌にはACS由来、serrated pathway由来いずれも含まれる可能性が示唆された。

結 論

鋸歯状腫瘍の初期病変において、DCLK1発現はACS病変に比し低頻度であり、serrated pathwayにおけるDCLK1の役割は、ACSとは異なる可能性がある。また、鋸歯状病変と純粋癌との類似性が示唆された。