

# 福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



Title	Clinicopathological significance of PAICS expression in colorectal cancer( 内容・審査結果要旨 )
Author(s)	小林, 祐介
Citation	
Issue Date	2015-03-24
URL	<a href="http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/620">http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/620</a>
Rights	Fulltext: This is the pre-peer reviewed Japanese version of "PLoS One. 2021 Feb 17;16(2):e0247169. doi: 10.1371/journal.pone.0247169. © 2021 Kobayashi et al.", used under CC BY 4.0
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-10T07:24:46Z

## 論文内容要旨

氏名 しめい	こばやし ゆうすけ 小林 祐介
学位論文題名	Clinicopathological significance of PAICS expression in colorectal cancer 大腸癌患者における PAICS 遺伝子の発現解析とその臨床的意義
<p><b>【目的】</b>PAICS (Phosphoribosylaminoimidazole carboxylase/phosphoribosylaminoimidazole succinocarboxamide synthetase)は、プリンの生合成に働く重要な酵素であり、癌に対する分子標的治療への応用が期待されている。今回われわれは、大腸癌における PAICS 遺伝子の発現を解析し、臨床病理学的背景因子や予後との関連を検討した。</p> <p><b>【方法】</b>大腸癌患者 83 症例を対象に切除検体の癌組織と正常粘膜組織における PAICS 遺伝子の mRNA 発現解析をリアルタイム RT-PCR 法で行った。次いで、大腸癌患者 258 症例を対象に、免疫組織化学染色法で PAICS の癌組織における発現を調べ、臨床病理学的背景因子や予後との関連について検討した。また、大腸癌における PAICS 発現の生物学的意義を調べるために、大腸癌培養細胞株 8 株のうち、PAICS mRNA の発現が比較的高い HCT116 細胞株を用いて siRNA 法で PAICS の発現をノックダウンし、形態、浸潤能、細胞増殖の変化を検討した。さらに、公開されているデータベースを用いて、大腸癌における PAICS 発現と関連する遺伝子の変異や予後との関連についても解析した。</p> <p><b>【結果】</b>PAICS mRNA 発現が、癌組織で正常粘膜組織に比べて有意に亢進していた (<math>P&lt;0.0001</math>)。また、免疫組織化学染色では、258 例中 142 例 (55%) で癌組織に PAICS の強い発現を検出した。その発現は、主に癌細胞の細胞質に認められた。PAICS 発現は、組織型との関連が認められた (<math>P=0.049</math>)。また、PAICS 発現陽性例と陰性例の予後を比較すると、Stage III の大腸癌患者において、PAICS 発現陰性例全体の予後が、発現陽性例に比較し、有意に予後が悪かった (<math>P=0.015</math>)。siRNA 法によって PAICS をノックダウンした結果、コントロールと比較して、細胞の形態や増殖能に違いは認められなかったが、浸潤能において亢進していた。データベースの解析結果から、大腸癌における PAICS 発現は、マイクロサテライト不安定性 (MSI) と有意な関連を認め、MSI-High 症例の方が MSI-Low/MSS 症例に比べて、発現が高かった。また、PAICS 発現と予後についてもすべてのデータベースで Stage III の大腸癌患者において、PAICS 発現陰性例全体の予後が、発現陽性例に比較し、有意に予後が悪かった。</p> <p><b>【結語】</b>われわれは、PAICS の発現は大腸癌組織で正常粘膜組織に比べて有意に亢進していることを見出した。また、Stage III 症例において PAICS の発現陽性症例の方が陰性症例に比べて予後が良好であることがわかった。このことは、大腸癌培養細胞株を用いて PAICS 遺伝子のノックダウンにより、細胞の浸潤能が亢進したことと関連があると考えられた。データベースの結果は、PAICS の発現が MSI status との関連があることを示すとともに、今回のわれわれの結果と同じく Stage III 症例で PAICS の発現陰性例で予後不良であったことから、PAICS 遺伝子は、進行大腸癌の予後予測マーカーとなりうることが示唆された。</p>	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめるここと。

## 学位論文審査結果報告書

平成 27 年 1 月 5 日

学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

### 【審査結果要旨】

氏名：小林祐介

学位論文題名：

Clinicopathological significance of *PAICS* expression in colorectal cancer

(大腸癌患者における *PAICS* 遺伝子の発現解析とその臨床的意義)

### 審査結果要旨

各種癌における核酸代謝の異常は古くからよく知られているが、プリン生合成に関わる分子が発癌や癌の進展にどのように関わるか、についてはいまだ充分明らかにされてはいない。

本研究はヒト大腸癌組織を対象に *de novo* プリン生合成経路に関わる *PAICS* 遺伝子の発現を検討し、その臨床的意義を明らかにしたものとして大変興味深い。

本研究で明らかにされた点は、まず、大腸癌臨床検体 83 症例を対象に *PAICS* 遺伝子の mRNA の発現を解析し、正常粘膜に比べて癌組織で発現が亢進していること。さらに、大腸癌臨床検体 258 例に症例を増やし、免疫組織染色法を用いて、*PAICS* の発現と臨床病理学的背景因子や予後との関連を検討した結果、ステージ III 大腸癌においては、*PAICS* の発現と予後に有意な関連を認めたことである。著者は予後解析結果を、海外で公開されているデータベースを用いて追試を行い、ほぼ同様の結果を得ており、再現性のあるデータとして、その臨床的意義を明らかにした。

さらに本研究では、大腸癌培養細胞株を用いた *in vitro* の検討も行っており、*PAICS* 遺伝子の発現をノックダウンするなど分子生物学的実験も施行し、その生物学的意義についても考察した。内容には今後の検討課題も含まれ、さらに研究を行うべき余地も残されているが、研究の手続き（本学倫理委員会での承認等）に問題はなくその手法や、新規性（これまで *PAICS* 遺伝子と癌との関連を報告している論文は少なく、特に大腸癌では本論文が初めてである。）についても明らかである。本研究は大腸癌の予後予測、或いは治療標的の可能性について将来的な意義を有するものである。

以上より、本論文は、本学学位授与に値するものと考えられる。

論文審査委員：主査：臓器再生外科学講座

教 授 鈴木弘行

副査：腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝学講座

教 授 橋本重厚

副査：病理病態診断学講座

准教授 田崎和洋