

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 145 号 氏名 坂井 絵梨

論文審査担当者 主査 矢野 聖二
副査 太田 哲生
源 利成

学位請求論文

題 名 Combined mutation of *Apc*, *Kras* and *Tgfbr2* effectively drives metastasis of intestinal cancer
Apc, *Kras* および *Tgfbr2* 変異蓄積による大腸がん転移機構の解明

掲載雑誌名 Cancer Research
平成 29 年 12 月 on line 版公開 (平成 30 年 掲載予定)

大腸がんは、*APC*、*KRAS*、*TGFBR2*、*FBXW7*、*TP53* などのドライバー遺伝子に変異が蓄積することで悪性化進展すると考えられている。一方で、大腸がん悪性化の素過程である粘膜下浸潤、上皮間葉転換 (EMT)、脈管浸潤および遠隔転移が、どのようなドライバー遺伝子変異の組み合わせで誘導されているかは未だ不明である。そこで、本研究では大腸がんドライバー遺伝子である *Apc* (A)、*K-ras* (K)、*Tgfbr2* (T)、*Trp53* (P)、*Fbxw7* (F) の 5 種類の遺伝子変異を様々な組み合わせで導入したマウスモデルを作製し、腸管原発腫瘍の組織学的解析を行い、各遺伝子型腫瘍組織から樹立したオルガノイドの移植による肝臓転移機構について研究を行った。

腸管腫瘍では、*Apc* 単独変異では良性腫瘍 adenoma だけが発生したが、*Tgfbr2* または *Trp53* 変異により、粘膜下浸潤が誘導されて adenocarcinoma が発生した。したがって変異型 p 53 の発現もしくは TGF- β 経路遮断が浸潤を誘導することが確認できた。また、悪性化過程の重要なプロセスである EMT は、AKP もしくは AKT の 3 重遺伝子変異を含むマウス腫瘍の浸潤部位で確認された。したがって、Wnt 活性化と変異型 p 53 発現あるいは TGF- β 経路遮断に加えて、K-Ras が活性化することにより、腫瘍組織の形態が EMT 様に変化すると考えられた。さらに、同じ遺伝子型の AKT マウス腫瘍の浸潤部では血管内浸潤やリンパ管内浸潤が組織学的に認められ、同様の遺伝子変異の組み合わせ (AKT 変異) が悪性化に重要であることが示唆された。しかしながら、どの遺伝子型マウスにおいても遠隔転移は確認できなかったため、腫瘍から樹立したオルガノイドの移植実験を実施した。その結果、3 種類以上の遺伝子変異を有し、かつ K-ras 変異を含む AKP、AKT 変異で転移が誘導され、転移頻度は AKT を含むオルガノイドで有意に高かった。したがって、Wnt 活性化、K-Ras 活性化および TGF- β 経路遮断の組み合わせが転移誘導に重要であると考えられた。

以上の結果は、大腸がん悪性化に関与する各遺伝子変異の組み合わせによる悪性化形質の獲得を、個体レベルで明らかにしており、大腸がん悪性化機構の理解に貢献する結果である。以上の理由により、本論文は医学博士に値するものと認められた。