

氏名（本籍）	前田 健一	（愛知県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第 1108 号	
学位授与日付	令和元年 5 月 15 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Expression of TMEM207 in Colorectal Cancer: Relation between TMEM207 and Intelectin-1	
審査委員	（主査）教授	森重 健一郎
	（副査）教授	千田 隆夫 教授 長岡 仁

論文内容の要旨

【目的, 緒言】

TMEM207 は膜貫通タンパク質の一種であり, 胃癌において浸潤活性に寄与するという報告があるが, その他の癌種における意義は解明されていない。

脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの一種である intelectin-1 (omentin-1) は, 脂肪細胞からだけではなく腸管杯細胞などからも分泌される。また, intelectin-1 は腫瘍抑制作用を有しており, 肥満患者では有意に血中濃度が低下することによって, 肥満関連性腫瘍の発生を促すことが示されている。Stage IV 結腸直腸癌においては予後良好群で有意に高発現していることも報告されている。胃癌においては, intelectin-1 は HNF4 α (hepatocyte nuclear factor4 α) を増大させ, その結果 Wnt シグナル経路を介した細胞増殖を抑制していることも報告されている。

TMEM207, intelectin-1 の結腸直腸癌における発癌・増殖・浸潤・転移への関与を調べるため, 結腸直腸癌における両分子の関連について組織マイクロアレイを用いた免疫組織染色, ヒト結腸直腸癌細胞株を用いた in vitro の検討を行った。

【対象と方法】

(1) 結腸直腸癌での TMEM207 の発現解析

US Biomax 社より購入した結腸直腸癌の組織マイクロアレイ (216 例) を使用した免疫組織染色で TMEM207 の発現を調べ, 臨床病理学的因子 (リンパ節転移, 組織型など) との関連を検討した。

(2) TMEM207 の機能解析

結腸直腸癌細胞株 (RCM-1, SW480) を用い, 抗 TMEM207 抗体による免疫沈降と, 抗 intelectin-1 抗体によるウェスタンブロット, また抗 TMEM207 抗体と抗 intelectin-1 抗体を用いた Proximal ligation assay (PLA) を施行し, TMEM207 と intelectin-1 の結合を検討した。

siRNA により TMEM207 の発現を抑制し, intelectin-1 の発現へ及ぼす影響を抗 intelectin-1 抗体による免疫沈降と, 抗ユビキチン抗体を用いたウェスタンブロット, 抗 intelectin-1 抗体を用いた ELISA 法を施行し, TMEM207 の intelectin-1 発現制御のメカニズムを検討した。

【結果】

(1) 結腸直腸癌組織での TMEM207 の発現解析

結腸直腸癌の組織マイクロアレイを使用した免疫組織染色では, 216 例中 38 例 (17.6%) で TMEM207 が陽性であった。TMEM207 陽性の 38 例中 2 例 (5.3%) でリンパ節転移陽性で, TMEM207 陰性例 (54 例

／178例：30.3%)と比較し、有意にリンパ節転移陽性例が少なかった ($P < 0.01$)。組織型に基づく検討では粘液癌28例中18例(64.3%)でTMEM207は陽性で、非粘液癌(10例／178例：5.6%)と比較し、有意にTMEM207陽性例が多かった ($P < 0.01$)。

(2) 結腸直腸癌細胞株における TMEM207 の機能解析

結腸直腸癌細胞株(RCM-1：ヒト直腸癌細胞株, SW480：ヒト結腸癌細胞株)を用いた抗TMEM207抗体による免疫沈降と、抗intelectin-1抗体によるウェスタンブロットでTMEM207とintelectin-1の結合が確認された。またPLAにて結腸直腸癌の細胞内(in situ)で、TMEM207とintelectin-1の結合が確認された。

結腸直腸癌細胞株(RCM-1, SW480)において、siRNAによるTMEM207の発現抑制後、抗intelectin-1抗体によるウェスタンブロット、ELISAにて、intelectin-1の合成・分泌が低下することが確認された。また、プロテアソーム阻害剤の存在下で、抗intelectin-1抗体による免疫沈降と、抗ユビキチン抗体によるウェスタンブロットを施行すると、intelectin-1のユビキチン化が増加したことから、TMEM207はintelectin-1のプロセッシングに関与していることが示唆された。

【考察】

結腸直腸癌でTMEM207陽性症例は、TMEM207陰性症例に比較しリンパ節転移が有意に少なく、TMEM207は結腸直腸癌の転移抑制に関与していることが示唆された。本研究ではTMEM207が腫瘍抑制作用を有するintelectin-1のプロセッシングに重要な役割を有していることが示され、TMEM207はintelectin-1の発現制御を通して結腸直腸癌の転移抑制に関与していると考えられた。

【結論】

結腸直腸癌においてTMEM207はintelectin-1との相互作用を介し発現を制御しており、結腸直腸癌の転移に関与していると考えられる。

論文審査の結果の要旨

申請者 前田健一は、TMEM207とintelectin-1がいずれも腸管杯細胞の細胞質に存在していること、いずれも腫瘍の発生や抑制に関与している可能性があるなどの共通点より、両分子の結腸直腸癌における相互作用に注目し研究した。そしてTMEM207が発現している結腸直腸癌ではリンパ節転移が少ないことを、組織マイクロアレイでの免疫組織染色を用いて証明した。さらに、腫瘍抑制作用を有するintelectin-1のプロセッシングに関与している可能性を、結腸直腸癌細胞株を使用した免疫沈降、ウェスタンブロット、PLAなどの手法を用いることで証明した。本研究の成果は、結腸直腸癌の進行の機序を解明する上で重要な知見を報告しており、腫瘍外科学の進歩に少なからず貢献するものと認められる。

[主論文公表誌]

Kenichi Maeda, Chiemi Saigo, Yusuke Kito, Takuji Sakuratani, Kazuhiro Yoshida, and Tamotsu Takeuchi : Expression of TMEM207 in Colorectal Cancer: Relation between TMEM207 and Intelectin-1

Journal of Cancer 7, 207-213 (2016). doi:10.7150/jca.13732