

学位論文抄録

大腸がん細胞の生存におけるアンジオポエチン様因子2の機能解析
(The role of Angiopoietin-like protein 2 in colorectal cancer cell survival)

堀口晴紀

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学

指導教員

尾池 雄一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻分子遺伝学

学位論文抄録

〔目的〕 アンジオポエチン様因子 2 (ANGPTL2)は、炎症性発がんやがん細胞の浸潤・転移に重要な役割を果たしている。しかしながら、がん細胞の生存に ANGPTL2 が、いかに関与しているかは明らかにされていない。本研究では、ヒト大腸がん細胞株の生存における ANGPTL2 発現の関与について検討した。

〔方法〕 ヒト大腸がん細胞株 SW480 を用い、ANGPTL2 高発現株を樹立した。抗がん剤を行いアポトーシス関連因子の誘導を解析し、がん細胞の生存における ANGPTL2 の機能解析を行った。また、大腸がん患者の原発腫瘍における ANGPTL2 の発現と抗がん剤に対する奏効率の関連を解析した。

〔結果〕 まず ANGPTL2 高発現の SW480 細胞株およびコントロール株を樹立し、ANGPTL2 発現株ではコントロール株と比較して抗がん剤により誘導されるアポトーシスが著しく減少することを見出した。そのメカニズムとして、ANGPTL2 発現株ではアポトーシス調節因子である BCL-2 ファミリーのうち抗アポトーシスを促進する因子の発現が促進していることを明らかにした。次に、これらの機能に関する ANGPTL2 の下流シグナルを見出すために RNA シーケンス解析を行い、ANGPTL2 が Syk-PI3K シグナルを介して BCL-2 ファミリー遺伝子の発現を調節していることを見出した。さらに、ANGPTL2 は Syk-NFAT シグナルによるフィードバックループにより ANGPTL2 自身の発現を調節していた。また、化学療法を受けている切除不能な大腸がん患者の原発腫瘍における ANGPTL2 の発現と抗がん剤に対する奏効率を解析し、それらに逆相関が見られることを明らかにした。

〔考察〕 ANGPTL2 は Syk-PI3K シグナルを介して、抗アポトーシス促進因子である BCL-2 および BCL-XL を誘導し、抗がん剤によって惹起される細胞死を抑制していると考えられる。

〔結論〕 大腸がんにおいては ANGPTL2 シグナルを減弱することで腫瘍細胞の抗がん剤に対する抵抗性を改善できる可能性が示唆された。