

学位授与番号：甲 1107 号

氏 名：伊藤 大介

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 6 月 12 日

学位論文名：

Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 is a suppressor and potential prognostic marker for liver metastasis of colorectal cancer.

（DYRK2 は大腸癌の肝転移を抑制しその予後予測因子になる）

学位論文審査委員長：教授 猿田雅之

学位論文審査委員：教授 朝倉正 教授 炭山和毅

# 論文要旨

氏名	伊藤 大介	指導教授名	矢永 勝彦
----	-------	-------	-------

主論文

Dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 is a suppressor and potential prognostic marker for liver metastasis of colorectal cancer

(DYRK2は大腸癌の肝転移を抑制しその予後予測因子になる)

Daisuke Ito, Satomi Yogosawa, Rei Mimoto, Shinichi Hirooka, Takashi Horiuchi, Ken Eto, Katsuhiko Yanaga, Kiyotsugu Yoshida

Cancer Science. 2017; 108: 1565-1573.

要旨

## 【背景】

上皮間葉転換は、細胞間接着因子である E-cadherin の発現が失われ、上皮細胞が間葉系細胞様の性質を獲得する現象である。その上皮間葉転換を制御する可能性がある因子としてリン酸化酵素である転写因子 dual-specificity tyrosine-regulated kinase 2 (DYRK2)が乳癌において Snail を抑制していることが報告された。大腸癌における DYRK2 と肝転移の関連についてはこれまで報告はなく、本研究を通して検討を行った。

## 【方法】

大腸癌細胞株 HCT116 を用いて、大腸癌肝転移モデルを作成し、移入前の細胞と転移巣における DYRK2 および EMT 関連因子の発現を評価した。また、DYRK2 を過剰発現させた細胞株を用いて EMT 関連因子の発現評価、転移能の変化を検討した。さらに臨床検体を用いて大腸癌肝転移巣における DYRK2 の発現と予後解析を行った。

## 【結果】

大腸癌細胞株は肝転移後に DYRK2 の発現量が有意に低下した。大腸癌細胞株に対して DYRK2 を過剰発現させると、細胞増殖能は抑制され、また EMT 関連因子を介して転移を抑制することが示された。実際の大腸癌肝転移の臨床例においても、DYRK2 が高発現である場合、低発現群と比較して予後が良いことが示された。

## 【結語】

本研究により大腸癌において、DYRK2 は EMT 関連因子を修飾し、また遊走能および浸潤能を制御することで肝転移を抑制しうること、さらにはその肝転移巣における発現量が予後因子となることが示唆された。

## 学位論文審査結果の要旨

伊藤大介氏の学位審査論文は、ただいま学長先生がお示し頂いたもので、日本語で「DYRK2は大腸癌の肝転移を抑制しその予後予測因子になる」と題し、外科学講座の矢永勝彦（やなが かつひこ）教授、生化学講座の吉田清嗣（よしだ きよつぐ）教授のご指導による研究で、*Cancer Science*に2017年8月に掲載されたものに基づきます。2017年の同誌の impact factor は 4.372 です。

本学位審査に際し、平成31年4月23日に、朝倉正（あさくら ただし）教授、炭山和毅（すみやま かつぎ）教授のご臨席のもと、公開学位論文審査会を開催致しました。

まず伊藤大介氏によるプレゼンテーションが行われ、その後、口頭試問が行われました。席上、1) 大腸癌肝転移巣における DYRK2 の発現が、移入前の親細胞と比較して減少しているが、これは転移が発生する原因なのか、発生した結果であるのか？、2) 大腸癌の原発巣と肝転移巣で DYRK2 の発現は一致するのか？、3) 臨床検体において、肝転移の個数や程度などで DYRK2 発現に変化などがあるのか？、4) DYRK2 の発現量により化学療法の効果に差が出るのか？、5) DYRK2 が低下することが、肝転移巣に関与するのであれば、逆に DYRK2 を増加させることは可能なのか？、などの多数の質問や指摘がありましたが、伊藤氏は何れに対しても、自験例と文献検索による検討内容を交えながら的確に回答しました。

本論文は、大腸癌において DYRK2 が EMT 関連因子を修飾し、さらに遊走能や浸潤能を制御することで肝転移を抑制しうることを証明し、実臨床の転移のメカニズムを検討するうえで大変有用な結果であることを示すものとなりました。

この点を高く評価し、慎重な審議の結果、学位請求論文として十分価値のあるものだと認めました。