

学 位 論 文 要 旨

研究題目

Role of the β -catenin/REG I α axis in the proliferation of sessile serrated adenoma/polyps associated with *Fusobacterium nucleatum*

(β -catenin/REG I α シグナルが *Fusobacterium nucleatum* 関連大腸鋸歯状腺腫の増殖に果たす役割)

兵庫医科大学大学院医学研究科
医科学専攻 器官・代謝制御系
消化管疾患学 (指導教授 三輪洋人)

氏 名 西村 平八郎

【背景】大腸鋸歯状腺腫 (sessile serrated adenoma/polyps; 以下、SSA/Ps) は通常の腺腫-癌相関経路から異なる経路で発生することが知られているが、その腫瘍生物学的特徴は明らかでない。近年、大腸癌組織で高頻度に *Fusobacterium nucleatum* (以下、*Fn*) が検出されることが報告され、*Fn* が大腸癌の発育・進展に役割を果たしている可能性が示唆されている。

【目的】本研究では、腫瘍の増殖に重要な役割を果たす β -catenin/REG I α シグナルに焦点を当て、SSA/Ps 病変における *Fn* 存在と細胞増能および β -catenin/REG I α 発現を解析し、 β -catenin/REG I α シグナルが *Fn* 関連大腸鋸歯状腺腫の増殖に果たす役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】内視鏡的に切除された SSA/Ps 病変を対象とし、*Fn* の存在を fluorescence in situ hybridization 法で検出した。 β -catenin、REG I α および細胞増殖マーカー Ki67 の発現を免疫組織学的に評価し、それらの関連性を統計学的に解析した。

【結果】SSA/Ps 30 病変のうち 16 病変 (53.3%) で *Fn* が検出された。SSA/Ps 18 病変 (60%) で β -catenin の核発現を認めた。*Fn* 陽性の SSA/Ps 16 病変のうち 14 病変 (87.5%) で β -catenin の核発現を認め、さらに *Fn* 陽性 SSA/Ps 病変は陰性病変に比較し有意に高い REG I α 発現スコアと Ki67 labeling index を示した。 β -catenin の核発現を示す SSA/Ps 病変は β -catenin の細胞膜発現を示す病変に比べ、有意に高い REG I α 発現スコアと Ki67 labeling index を示した。SSA/Ps 病変において REG I α 発現スコアと Ki67 labeling index は正の相関を示した。Wnt agonist で Caco2 細胞を刺激したところ β -catenin の核移行が促進し、同時に REG I α の発現が増強することが確認された。

【結語】*Fn* は β -catenin の核移行を促進して増殖因子である REG I α 発現を増強し、SSA/Ps 病変の細胞増殖に役割を果たす可能性が示唆された。