

氏 名	仁 科 慎 一
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4393 号
学位授与の日付	平成23年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Restored expression of the tumor suppressor gene RUNX3 reduces cancer stem cells in hepatocellular carcinoma by suppressing Jagged1-Notch signaling (癌抑制遺伝子RUNX3は肝細胞癌においてJagged1-Notch シグナルを抑制し癌幹細胞を減少させる)
--------	---

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 谷本 光音 准教授 阪口 政清
--------	-----------------------------

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

RUNX3 は癌抑制遺伝子として知られ、胃癌、肝細胞癌(HCC)をはじめ多くの癌腫で発現低下が報告されている。HCC における RUNX3 の Jagged1(JAG1)の発現抑制と癌幹細胞の制御について検討した。

#### 【方法】

HCC 細胞株と手術組織における RUNX3、Jagged-1(JAG1)の発現について Western blot、免疫染色で検討した。RUNX3 発現ベクターを構築し、RUNX3 非発現 HCC 細胞株に導入した。RUNX3 導入による JAG1 の転写制御機構をルシフェラーゼアッセイ、EMSA, ChIP で検討した。Notch 関連シグナルの変化を Western blot で確認した。癌幹細胞の変化をフローサイトメトリーで、腫瘍形成能については SCID マウスを用いた Xenograft モデルで検討した。

#### 【結果】

細胞株、臨床検体において RUNX3 と JAG1 の発現は逆相関した。RUNX3 は JAG1 のプロモーターに結合し、JAG1 の発現を低下させた。RUNX3 発現は、Notch シグナルを抑制することにより癌幹細胞の減少を引き起こした。

#### 【結論】

RUNX3 発現は、JAG1 の発現抑制を介して Notch シグナルを抑制し、HCC の癌幹細胞を減少させると考えられた。

### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は癌抑制遺伝子、RUNX3 が肝細胞癌(HCC)の癌幹細胞制御因子である JAG1 遺伝子の発現制御とその結果としての癌幹細胞化制御に関わることを明らかにしたものである。

本研究者は HCC 細胞株 11 例と臨床検体 30 例とを用いて、RUNX3, JAG1 両遺伝子の発現量を測定し、さらに RUNX3 人工発現系を用いて JAG1 発現制御系、Notch シグナル系、癌幹細胞の変化、腫瘍抑制作用等を解析した。その結果、1) 細胞株、臨床検体双方において RUNX3, JAG1 両遺伝子の発現は逆相関すること、2) RUNX3 蛋白は JAG1 遺伝子プロモーター領域に結合し、JAG1 の発現抑制を起こすこと、3) その結果、Notch シグナルを抑制し、癌幹細胞を減少させること、などを見出した。このように、RUNX3 発現は JAG1 の発現抑制を介して Notch シグナルを抑制し、HCC の癌幹細胞を減少させることが示唆された。本研究での癌幹細胞減少効果と HCC の癌抑制効果との関連が多少不明確ではあるが、RUNX3 と JAG1 遺伝子との関連が初めて明らかになった。

以上のように、本研究は肝細胞癌の発癌の過程で、RUNX3 遺伝子の発現抑制が癌幹細胞化の制御を通じて関与することを発見したもので、新知見を得たと評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。