HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	子宮体部上皮性腫瘍ならびに膵癌細胞におけるPSFの発現 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	朴, 鐘建
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第13021号
Issue Date	2018-03-22
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/70544
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号：2400
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Jongkun_Park_abstract.pdf (論文内容の要旨)

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　朴　鐘建

学 位 論 文 題 名

子宮体部上皮性腫瘍ならびに膵癌細胞における PSF の発現
（PSF expression in uterine endometrial neoplasms and pancreatic cancer cells）

【背景】生理的な真核生物の細胞分裂は厳密な制御機構の中で行われるが、悪性腫瘍の本質的な異常は無秩序な細胞増殖であり、細胞分裂の制御機構の破綻にある。細胞分裂の過程では、ゲノム全体を正確に複製する必要があり、DNA 複製の起点で複数のタンパク質アセンブリーを形成される。その一つである GINS 複合体は複製プロセスの開始と伸長に必須であり、真核生物の DNA 複製において中心的な役割を果たす。生理的に GINS 複合体は発生の段階において必須とされるが、成体では限られた臓器にのみ観察され、造血系前駆細胞のような未熟な細胞の増殖に関わっている。最近の報告により、GINS 複合体のサブユニットが幾つかの悪性腫瘍において過剰発現していることが明らかになり、腫瘍細胞の増殖過程に関与している可能性が示唆された。GINS 複合体の腫瘍細胞における発現誘導の分子メカニズムは不明であるが、GINS 複合体の生理的役割を考慮すると、その過剰発現は腫瘍発生や腫瘍増殖に大きな役割を有している可能性が推定される。本研究は、GINS 複合体のうち、PSF1、PSF3 と腫瘍細胞における発現を検討した。第一章では、子宮体部上皮性腫瘍における PSF3 発現意義を臨床病理学的に解析した。第二章では、膵癌細胞株を用いて、PSF1 と PSF3 の発現、癌幹細胞マーカーや関連分子の発現について検討を行なった。

第一章　子宮体部上皮性腫瘍における PSF3 発現の臨床病理学的研究
【背景と目的】子宮体癌は子宮頸癌と並んで女性の死因上位を占めており、近年増加傾向にある。伝統的に子宮体部上皮性腫瘍は、内膜増殖症を母地として estrogen 依存性に発生する 1 型と estrogen 非依存性の 2 型に分類されている。しかし、遺伝子変異に基づいた最近の研究結果によると、既存の考え方では必ずしも十分な説明が成し得ないことが明らかになってきた。加えて、子宮体部上皮性腫瘍の病理診断では、良悪の判定や組織学的分類において、診断の再現性の面でも多くの課題が残されている。本章では、子宮体部上皮性腫瘍における PSF3 の発現を検討することで、悪性腫瘍における PSF3 の発現意義を臨床病理学的に解析するとともに、免疫組織化学的マーカーとしての PSF3 の有用性を検討した。
【材料と方法】2008-2013 年に北海道がんセンターにおいて子宮摘出術が施行された症例のうち、異型内膜増殖症 25 例、類内膜癌 123 例、その他の子宮体部上皮性腫瘍 32 例を対象として、PSF3 の免疫組織化学的発現と組織学的分化度及び臨床病理学的因子との関連について解析を行った。なお、予後の評価は標準的治療を受けた症例を対象とし、治験参加症例は除外した。
【結果】PSF3 TPS（tumor proportion score）は前駆病変である異型内膜増殖症で 10.8%、G1 類内膜癌で 30.7%、G2/G3 類内膜癌では 54.5%であり、PSF3 TPS が内膜増殖症と内膜癌で相違があり、分化度に従って値が上昇することが明らかとなった。また、PSF3 発現の組織型による特異性は見られなかったものの、PSF3 過剰発現は病理学的 T 因子、リンパ管侵襲や術後再発など臨床病理学的因子と関連していることが明らかになった。G2/G3 類内膜癌を対象として行った PSF3 発現と *p53* 変異との関連性に関しては一定の傾向を認めなかっ

た。細胞増殖能の一般的な指標である Ki-67 index との比較検討で、PSF3 は Ki-67 に比し、腫瘍細胞においてより選択的に発現していることが明らかになった。
【考察】子宮体部上皮性腫瘍の 50%以上が PSF3 高発現であり、PSF3 TPS の検査が子宮内膜異型増殖症と G1 類内膜癌の鑑別診断、ならびに類内膜癌の組織学的分化度の評価に有用である可能性が示唆された。PSF3 が DNA 複製に働いているという生理的役割を考慮すると、PSF3 の増殖性マーカーとしての利用を視野においた、多種の癌腫を対象とした検討を進める必要があると考えられた。
【結論】子宮体部上皮性腫瘍における PSF3 過剰発現は臨床病理学的予後因子として有用であり、新たな治療ターゲットになる可能性が示唆された。

第二章　膵癌細胞株における PSF1 及び PSF3 の発現に関する研究
【背景と目的】浸潤性膵管癌は 5 年生存率が 5%程度で極めて予後不良な難治性固形癌の一つであり、治療技術の向上にも関わらず予後改善には至っていない。その治療抵抗性の原因の一つとして、最近癌幹細胞の存在が指摘されている。癌幹細胞は細胞周期静止期を保ちつつ自己複製能を保持する為、化学療法に抵抗性であり、再発や遠隔転移の原因になることが知られている。癌幹細胞では GINS 複合体のサブユニットである PSF1 や PSF3 の過剰発現が見られ、特に腫瘍細胞の増殖や脈管浸潤に関わることが報告されている。本章では、膵癌細胞株を用い、PSF1、PSF3、癌幹細胞マーカー、癌細胞の悪性形質に関わる分子の発現を検討した。
【材料と方法】所属研究室において樹立された膵癌細胞株である PCI43、PCI66 に加え、一般的に膵癌研究に使用されている Mia-PaCa2 を使用した。膵癌細胞株と正常ヒト臍帯血管内皮細胞（HUVEC）との直接共培養実験系を構築し、Real-time PCR 法、免疫蛍光染色法を用いて、膵癌細胞の性質変化について解析した。
【結果】血管内皮細胞との共培養を行った膵癌細胞群で PSF1 および PSF3 の発現亢進を認めた。癌細胞単独培養時に比べて、癌幹細胞マーカーである CD44v9 や癌浸潤能を推定する指標である MMP14 の発現亢進を、薬剤耐性機構に関わる MDR-1 の発現亢進を認めた。また、膵癌細胞株とヒト線維芽細胞株（NHDF）の共培養を行い、HUVEC 共培養時の PSF1 発現変化と比較した結果、NHDF との共培養に比べ、HUVEC との共培養を行なった際に膵癌細胞の PSF1 発現がより亢進することが明らかになった。
【考察】血管内皮細胞との共培養を行った膵癌細胞群で PSF1 や PSF3 の発現亢進と共に、癌幹細胞マーカーや浸潤能、薬剤耐性に関わる分子の発現誘導を認めた。膵癌細胞における形質変化は HUVEC との相互作用に特徴的な変化である可能性が示唆され、今後さらなる詳細な解析を進めることで、癌細胞の幹細胞化を含む悪性形質獲得のメカニズムが明らかになることが期待される。
【結論】GINS 複合体サブユニットである PSF は癌の生物学的悪性度を理解する重要な指標の１つとなる可能性が考えられた。

【総括】生理的には DNA 複製に働く GINS 複合体のサブユニットである PSF の過剰発現が腫瘍増殖や悪性形質と関連している可能性が明らかとなった。今後の課題としては、より多くの癌腫を対象とした解析を行うことで、臨床病理学的な診断マーカーとしての有用性を確認する必要が考えられる。また、PSF 発現誘導のメカニズムを明らかにすること、発現誘導された PSF が果たして GINS 複合体を形成し、生理的作用と同等の機能を発揮しているのか、あるいは癌細胞において別機能を発揮しているのか、分子メカニズムの詳細を明らかにしていくことで、将来的には治療ターゲットとして癌の治療戦略に一助となることが期待される。