

The role of DHX15 in colorectal cancer

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2024-06-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 井, 祐樹 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2003684

論文内容の要約

順天堂大学	博士 (医学)	氏名	井 祐樹
論文題名	The role of DHX15 in colorectal cancer		
	DHX15の大腸癌における役割		

論文内容の要約 (1,000字~1,500字)

【目的】 DHX15は、RNAの合成やスプライシング、転写、輸送などRNAの代謝における様々なプロセスで重要な役割を果たしている。先行研究で神経幹細胞におけるトランスポゾンミュータジェネシスにより、グリオーマ原因遺伝子変異の探索を行い、DHX15がグリオーマの癌抑制遺伝子であることを見出した。種々の癌において癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子として機能することが報告されているが、大腸癌においてはDHX15の発現と患者の予後は正の相関関係があるため、DHX15が大腸癌においても癌抑制遺伝子として働いている可能性を検討した。DHX15の機能の分子メカニズムの解明を目的として過去に関与が示されているNF- κ BやWnt、オートファジーとの関連性を検討した。

【方法】 遺伝的背景がそれぞれ異なる4種類のヒト大腸癌細胞株 (HCT116, SW480, Caco2, DLD1) に対して、DHX15とGFP発現プラスミドをトランスフェクションにより導入し、生細胞をリアルタイムで解析可能なIncucyteを用いて明視野像と蛍光像を経時的に撮影した。得られた画像をもとに、GFPの発現を遺伝子導入の指標として、DHX15の過剰発現が細胞の増殖や生存、形態に及ぼす影響を評価した。ヒトの大腸癌検体を用いてDHX15発現は、腫瘍組織と隣接する正常登場組織を使用した免疫染色によって評価した。また、免疫染色により、細胞増殖や細胞死のマーカーの発現を評価した。NF- κ B, Wnt- β catenin signaling、およびオートファジーの関与はルシフェラーゼアッセイと免疫染色を用いて評価した。

【結果】 4種類全ての細胞株において、DHX15過剰発現群で有意に細胞数の減少が認められた (HCT116: $p=0.0007$, SW480: $p=0.02$, Caco2: $p=0.001$, DLD1: $p=0.04$)。ヒトの大腸癌検体ではDHX15の発現を確認した。免疫染色ではAC3の陽性細胞数は、コントロールとDHX15過剰発現群の間で同等であり、Ki67陽性細胞はHCT116, SW480, およびDLD1で有意に減少を認めた (HCT116: $P=0.021$, SW480: $P=0.039$, CaC02: $P=0.09$, DLD1: $P=0.002$)。DHX15の過剰発現群においては、DLD1でLC3 Punctaは有意に減少を認めた ($p=0.04$)。

【考察】 大腸癌細胞株においてDHX15過剰発現群で有意に細胞数の減少が認められた。またヒトの検体を用いた染色実験では大腸癌にDHX15の発現を認めた。細胞数の減少は免疫染色では細胞死ではなく、増殖抑制に寄与している可能性が示唆された。DHX15とオートファジー阻害の関係の存在は、DHX15の抗腫瘍効果に関連している可能性がある。