

## Differentiation-inducing factor-3 inhibits intestinal tumor growth in vitro and in vivo

久保倉, 尚哉

<https://doi.org/10.15017/1806901>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名： 久保倉 尚哉

論 文 名： Differentiation-inducing factor-3 inhibits intestinal tumor growth *in vitro*  
and *in vivo*

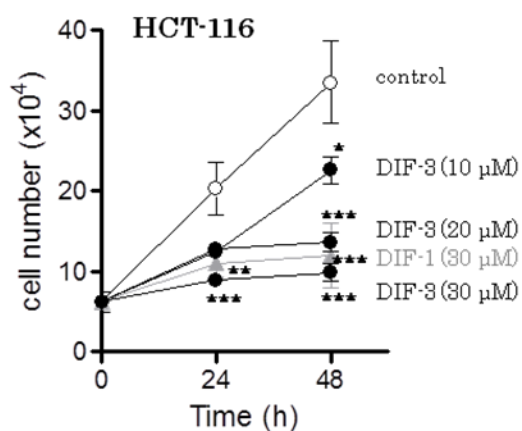
(Differentiation-inducing factor-3 は *in vitro* と *in vivo* において腸管腫瘍の増殖を阻害する)

区 分： 甲

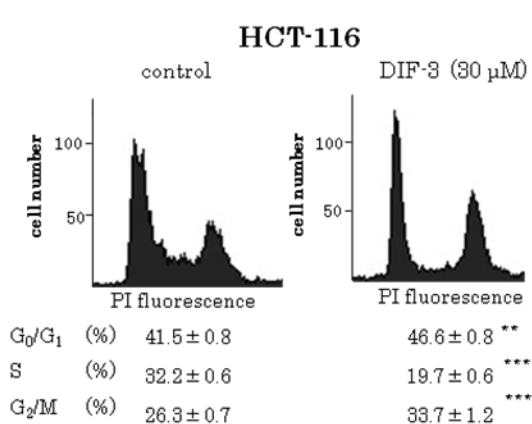
### 論 文 内 容 の 要 旨

細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* の分泌物である分化誘導因子 differentiation-inducing factor-1 (DIF-1)は、Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達経路の抑制により種々のがん細胞の増殖を強力に阻害する。我々は本研究で、*Dictyostelium discoideum* の分泌物であり、DIF-1 の単塩素化代謝物である differentiation-inducing factor-3 (DIF-3)が、ヒト大腸がん細胞株 HCT-116 と DLD-1 に及ぼす効果について検討した。DIF-3 は、細胞周期を G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期で停止させることにより、細胞増殖を阻害した。DIF-3 は GSK-3 $\beta$ の活性化を通して cyclinD1 と c-Myc の分解を促進することで、時間依存性および濃度依存性にそれらの発現を減少させた。さらに、DIF-3 は Wnt/ $\beta$ -catenin シグナル伝達経路の主要な転写因子である T-cell factor 7-like 2 の発現を抑制することにより、cyclinD1 と c-Myc の mRNA レベルを減少させた。次に、我々は *Mut*yh 欠損マウスにおける酸化ストレス誘発性腸管がんに対する、DIF-3 の *in vivo* での効果を検討した。DIF-3 経口投与を反復することで、DIF-1 と同様にがんの数と大きさは著明に減少を認めた。これらの結果から、DIF-3 はおそらく DIF-1 において同定されたものと同様の機序によって、*in vitro* および *in vivo* において腸管がん細胞の増殖を阻害し、新規の抗がん薬としての可能性を持つことが示唆された。

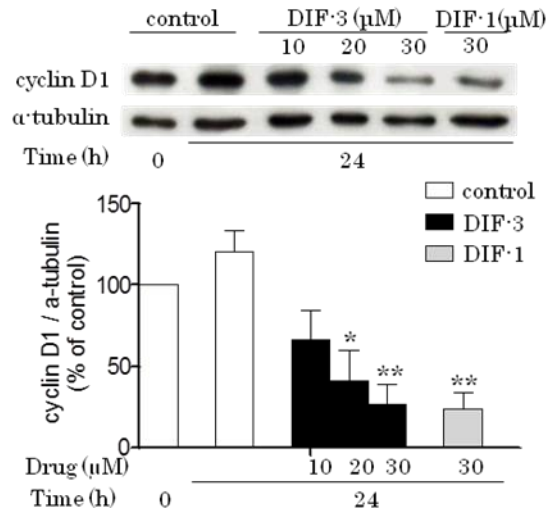
#### A 細胞増殖分析



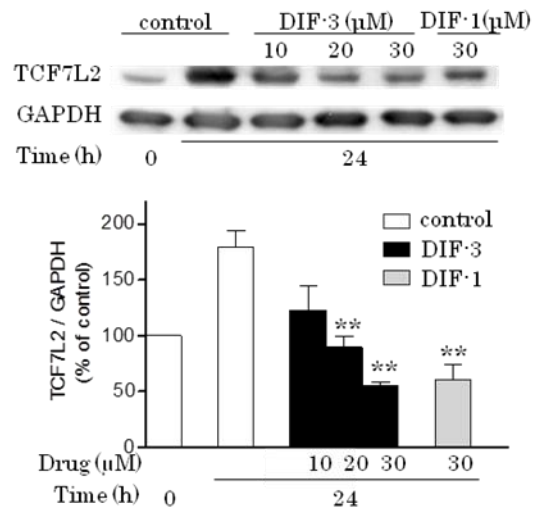
#### B フローサイトメトリー



**C cyclin D1 のタンパク発現**



**D TCF7L2のタンパク発現**



**E *Mutyh*マウスにおけるKBrO3誘発性腸管腫瘍に対するDIF-3の効果**

