

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



KYUSHU UNIVERSITY

(別紙様式2)

氏名	久保倉 尚哉			
論文名	Differentiation-inducing factor-3 inhibits intestinal tumor growth <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>			
論文調査委員	主査 九州大学 教授 小田 義直 副査 九州大学 教授 目野 主税 副査 九州大学 教授 田口 智章			

論文審査の結果の要旨

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/β-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。申請者らは本研究で、*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。さらに Mutyh 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 は、細胞周期を G0/G1 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-3β 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/β-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。Mutyh 欠損マウスに 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。

以上の結果から、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。

以上の結果はこの方面的研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員会合議の結果、試験は合格と決定した。