

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 柏 本 錦 吾

主論文 1 編

Overexpression of TRIM44 contributes to malignant outcome in gastric carcinoma.

Cancer Science 103:2021-2026,2012

審査結果の要旨

胃癌において様々な治療標的分子が同定されてきたが、実地臨床の現場で有用な分子は未だ少なく、診断・治療標的分子の更なる探索が必要である。今回申請者らは、発癌に関与するユビキチン-プロテアソーム関連因子に関与する RING-finger 型 E3 リガーゼである Tripartite motif-containing protein 44 (TRIM44) 遺伝子に注目した。TRIM44 は マウスの脳からクローニングされたタンパクで、頭頸部癌での遺伝子増幅の報告や、食道腺癌及び接合部癌の予後に関連すると報告されている。しかし、胃癌に関する報告はなく、癌関連遺伝子としての機能解析と臨床検体での発現意義について調べた。胃癌細胞株 7 株 (Kato III, NUGC4, HGC27, MKN 7, MKN28, MKN45, MKN74) と、2001 年-2003 年に当院で治癒切除した連続症例 112 例の臨床検体を用いて解析を行った。7 種類の胃癌細胞株中は 2 株 (MKN28, MKN45 28.5%), に高発現を認め、高発現株に対し TRIM44 に特異的な siRNA を用いたノックダウン実験を行ったところ、コントロール siRNA 導入株と比較して細胞増殖抑制、細胞遊走能抑制、浸潤能抑制が認められた。胃癌臨床検体 112 例における TRIM44 特異抗体を用いた免疫組織学的解析では、正常胃粘膜には発現を認めず、癌細胞では細胞質と核の両方に発現が認められた。TRIM44 高発現群が 28 例 (25%), 低発現群は 84 例 (112 例) であり、高発現群で進行癌型肉眼型、リンパ管浸潤陽性、再発率が有意に高い結果であった。また TRIM44 陽性群の再発例の 82% に腹膜再発を認め、陰性群の 38% に比べ有意に高値であった。一方、陽性群の血行性再発は認めなかった。TRIM44 が胃癌の腹膜播種に関連する分子である可能性が示唆された。多変量解析で腫瘍深達度、リンパ節転移とともに TRIM44 高発現は独立した予後因子となった。今回申請者らは胃癌における新規関連癌遺伝子として TRIM44 遺伝子の発現が悪性度や予後に関与しバイオマーカーとしての有望であることを明らかにした。

以上が本論文の要旨であるが、TRIM44 は胃癌の悪性度や予後に関連する新規の治療標的・癌関連遺伝子候補である。今後の臨床応用に極めて有用性の高い分子と考えられる点で、医学的価値のある研究と考える。

平成 29 年 11 月 16 日

審査委員	教授	佐 和 貞 治	㊦
審査委員	教授	松 田 修	㊦
審査委員	教授	黒 田 純 也	㊦