

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 西村幸寿

主論文 1編

Overexpression of YWHAZ relates to tumor cell proliferation and malignant outcome of gastric carcinoma.

British Journal of Cancer 108:1324-1331,2013

## 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、様々な癌種の遺伝子増幅領域に存在し、発癌や増殖に関連すると報告されている癌関連遺伝子 YWHAZ 遺伝子 (14-3-3ζ) に注目した。特に、乳癌、肺癌、頭頸部癌では予後因子であり、乳癌では抗癌剤耐性に関連することが明らかになっている。しかし YWHAZ 遺伝子の胃癌での発現や詳細な分子機構はこれまで明らかでなかったが、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, MKN7, MKN28, MKN45, MKN74) 及び 2001 年-2003 年に当院で治癒切除した連続症例 141 例の臨床検体を用いて YWHAZ 発現の解析を評価した。7 種類の胃癌細胞株中 6 株 (85.7%) に高発現を認めた。高発現細胞株に対し YWHAZ に特異的な siRNA を用いたノックダウン解析を行ったところ、コントロール siRNA 導入株と比較して著しい細胞増殖抑制、細胞遊走能抑制および浸潤能抑制が認められた。胃癌臨床検体 141 例における YWHAZ 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を認めた。YWHAZ 高発現群が 72 例 (51%)、低発現群が 69 例 (49%) であり、高発現患者群は有意に予後不良となった。YWHAZ 高発現群では腫瘍径、静脈・リンパ管浸潤陽性、深達度高度、リンパ節転移陽性、再発率が有意に高い結果であった。細胞質、核の発現レベル別に予後を比較すると、共に高発現で予後不良であるが、細胞質の発現レベルがより予後に関連していた。多変量解析では腫瘍深達度、リンパ節転移陽性ととも YWHAZ の高発現が独立した予後因子となった。癌抑制型 microRNA である miR-375 の発現比較では、YWHAZ 高発現例で低発現と比較して、癌組織での miR-375 発現が有意に抑制されていた。今回申請者らは、胃癌における新規癌遺伝子として YWHAZ 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、YWHAZ 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り、YWHAZ をターゲットとした治療薬の開発や診断治療への応用が期待される点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 11 月 16 日

審査委員	教授	田中秀央	㊦
審査委員	教授	伊藤義人	㊦
審査委員	教授	奥田司	㊦