

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 清水 浩 紀

主論文 1 編

The expression and role of Aquaporin 5 in esophageal squamous cell carcinoma.

The Journal of Gastroenterology 49;655-666, 2014

## 審査結果の要旨

アクアポリン（以下、AQP）は水を特異的に通過させるチャネルとして知られているが、さらに近年いくつかの臓器の腫瘍進展に関与していることが明らかにされてきた。しかしながら、食道扁平上皮癌における AQP5 の関連性を示した報告は存在しない。

申請者は、ヒト食道扁平上皮癌における AQP5 の発現と細胞増殖、細胞死、他遺伝子発現との関連を細胞株で、また組織における AQP5 の発現と病理組織学的因子、予後との関連を食道扁平上皮癌の手術標本を用いて検討した。ヒト食道癌細胞株のうち AQP5 高発現株である TE2, TE5 に対し AQP5 siRNA（AQP5 群）を用いてトランスフェクションを行ったところ、Control siRNA（Control 群）と比較して G1 期の割合の有意増加、細胞増殖数の有意減少、細胞死の有意増加を認めた。次に TE5 細胞株の AQP5 群、Control 群それぞれより抽出した total RNA を用いて、mRNA 発現マイクロアレイ解析を行った。両サンプル間での 2 倍以上の発現変化を有意変化と定義し解析した結果、“Cellular Growth and Proliferation”がトップネットワークの 1 つとして抽出された。有意上昇を認めた CCND1, TP53INP1, CXCR7, SERPINB9, 有意低下を認めた CDKN1A, CELF2 の遺伝子発現量をリアルタイム qRT-PCR 法にて解析したところ、それぞれマイクロアレイ解析結果と同様の結果を得た。さらに、当院における 1998 年から 2009 年までの術前放射線治療を施行していない食道扁平上皮癌根治切除 68 例を対象とし、AQP5 の免疫染色を行ったところ、AQP5 高発現群は 41 例、低発現群は 27 例であった。また同標本に p21 ならびに cyclin D1 の免疫染色も施行したところ、AQP5 と p21 は逆、AQP5 と cyclin D1 は同様の染色傾向を示し、これらの結果はマイクロアレイ解析の結果と一致するものであった。病理組織学的因子との関連性について、AQP5 高発現群では有意に腫瘍径が大きく、分化型が多い傾向を認めた。3 年無再発生存率は AQP5 高発現群で 53.7%、低発現群で 77.8%と有意に前者で予後不良であった。これら結果より、AQP5 は食道扁平上皮癌の進展に関与することが示唆された。

以上が本論分の要旨であるが、世界で初めて食道扁平上皮癌の腫瘍進展における AQP5 の役割や意義をヒト細胞株、組織を用いて明らかにした点で、医学上価値のある研究と認める。

平成 27 年 3 月 19 日

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞

審査委員 教授 加 藤 則 人 ㊞